

ANA RITA GONÇALVES JERÓNIMO

**PATOGÉNESE DE INFECÇÕES CAUSADAS POR
BACTÉRIAS DA FLORA ENDÓGENA**

Orientadora: Professora Doutora Maria João Simões

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

**Lisboa
2013**

ANA RITA GONÇALVES JERÓNIMO

**PATOGÉNESE DE INFECÇÕES CAUSADAS POR
BACTÉRIAS DA FLORA ENDÓGENA**

Dissertação apresentada para a obtenção do
Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas
no Curso de Mestrado Integrado em Ciências
Farmacêuticas conferido pela Universidade
Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

Orientadora: Prof.^a Doutora Maria João Simões

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2013

*“Education is the most powerful
weapon which you can use
to change the world.”*

*“A good head and good heart are always
a formidable combination. But when you add
to that a literate tongue or pen, then you
have something very special.”*

Nelson Mandela

Aos que me são especiais...

Agradecimentos

A presente dissertação tem um significado especial visto constituir um marco no meu percurso de vida, não só no que diz respeito à vida académica como, e principalmente, à realização pessoal. Por isso, e como de mim fazem parte todas as pessoas que trouxeram valor acrescentado à minha vida, faço questão e é com a maior gratidão, apreço e carinho que lhes dedico e que pretendo que fique escrita a importância de cada uma delas. Foi graças a cada uma destas pessoas que me foi possível chegar a esta meta.

À Professora Maria João Simões, Orientadora da Dissertação, fica a minha imensa gratidão pela pessoa extraordinária que é, por toda a dedicação, disponibilidade, acessibilidade, paciência, alento e ainda pelos conselhos e ensinamentos prestados. Fico feliz por encontrar mais uma pessoa do "tamanho do Mundo". O meu especial Obrigada por me acompanhar da forma sincera, atenciosa e gentil como o fez. Foi uma honra.

Aos meus queridos Pais, dedico-lhes o meu amor e a minha infindável gratidão, pelo seu amor incondicional, presenças constantes, afecto e alento, e por me desejarem sempre o melhor e acreditarem em mim independentemente do obstáculo. As minhas lutas, foram nossas, por isso, esta conquista mais do que minha, é vossa. A vocês devo-vos tudo o que sou e tudo o que tenho. Obrigada por Tudo. Tenho o maior orgulho em vós.

Agradeço especialmente à restante família (avós, tios, primos, Zé Luís, Pedro), e a quem escrevo com todo o meu amor (o mesmo amor que recebo todos os dias da vossa parte), pela presença inquestionavelmente especial (de um modo ou de outro) e o alento dado a cada passo com a vossa ternura. Obrigada por serem "sangue do meu sangue".

Às minhas amigas "irmãs", Ana Gomes (Aninha) e Ana Paulos (Ni), e ao Ricardo Cotrim que trouxeram um brilho especial à minha vida, agradeço de todo o coração a vossa presença. Sem vocês, este percurso não teria sido tão gratificante e não teria feito tanto sentido. Obrigada por terem sido incansáveis ao longo destes 5 anos, com o vosso afecto, apoio, incentivo, paciência, generosidade e dedicação. Foram sem dúvida, o meu ponto de equilíbrio em muitos momentos. Só me resta dizer que tem sido extraordinariamente ótima esta partilha!

Aos restantes colegas/amigos de Curso, o meu muito Obrigada pela amabilidade, companheirismo e amizade.

À Mariana (Nanã), ao Filipe (Pii), à Sofia (Suh) e à Vânia (Piin) um sentido obrigada pelo vosso "colinho", abraços, mimos, alento e essencialmente por acreditarem na existência de potencial. Mil Obrigadas por serem essas pessoas humanamente gigantes e com quem tenho o privilégio de manter uma ligação indescritivelmente especial (vocês dão cor à minha vida!). É convosco que quero continuar partilhar cada momento, cada gargalhada, cada brincadeira, cada conquista.

Aos restantes amigos, não menos importantes, fica a gratidão por privarem comigo, por serem essas pessoas genuinamente surpreendentes, pelo vosso sentido de humor, pela ternura que vos acompanha e que vos tornam parte de mim. Também vocês deram o vosso contributo para que isto fosse possível.

A cada um dos Professores, desde os Professores Primários aos Professores do Ensino Superior, que me acompanharam e que me permitiram aprender, desenvolver capacidades, consolidar conhecimentos e que me incutiram o gosto por saber e por querer saber sempre mais e mais, deixo-vos um Obrigada do tamanho do Mundo. Foi um gosto esta partilha sucessiva e em que cada um teve o seu particular contributo extraordinariamente positivo.

A todas as pessoas que directa ou indirectamente partilharem o seu tempo, as suas histórias, os seus conhecimentos e a sua sabedoria comigo, o muito obrigada por me permitirem expandir os horizontes e me tornarem numa pessoa humanamente mais "rica".

O meu Sentido Obrigada a cada um de Vós.

Resumo

A flora microbiana humana cujos elementos *major* são bactérias, tem sido caracterizada como uma componente essencial do corpo humano. A sua importância baseia-se no seu envolvimento benéfico numa variedade de funções metabólicas, imunitárias e antimicrobianas. Os resultados destas funções incluem a homeostasia do organismo humano. Contudo, a flora microbiana humana tem sido associada com o desenvolvimento de numerosas infecções denominadas por infecções endógenas tais como as infecções orais. Estas infecções são comuns nos hospedeiros comprometidos, o que contribui para o aumento do seu significado clínico.

Nesta dissertação foi feita uma abordagem à patogénese bacteriana assim como aos passos do processos infecciosos e aos factores de virulência. Foi também feita a associação destes à susceptibilidade do hospedeiro com o propósito de compreender os seus contributos para o desenvolvimento das infecções endógenas. Por outro lado, foram exploradas algumas consequências sistémicas infecciosas (endocardite infecciosa) e não infecciosas (aterosclerose) de infecções orais causadas pela flora bacteriana oral.

Palavras-chave: Flora microbiana humana; Infecções endógenas; Patogénese bacteriana; Infecções orais; Endocardite infecciosa, Aterosclerose.

Abstract

Human flora, whose *major* elements are bacteria, has been characterized as an essential component of the human body. Their importance is based in their beneficial involvement in a variety of metabolic, immunological and antimicrobial functions. The results of these functions include homeostasis of the human body. Although, the human microbial flora has been associated with the development of numerous infections are called endogenous infections such as oral infections. These infections are common in the compromised hosts, this contribute to the increase of their clinical significance.

In this dissertation, an approach to the bacterial pathogenesis was made as well as the steps for the infectious processes and virulence factors. It was also made an association of them with the host susceptibility whose purpose was to understand their contributes for development of endogenous infections. On the other hand, it was explored some the both infectious (infectivity endocarditis) and non-infectious (atherosclerosis) systemic consequences of oral infections caused by oral bacterial flora.

Keywords: Human flora; Endogenous Infections; Bacterial Pathogenesis; Oral infections; Infectivity endocarditis; Atherosclerosis.

Abreviaturas, Siglas e Símbolos

Ac : Anticorpo

Ag : Antígeno

Ca²⁺ : Ião de Cálcio

CD4⁺ : Linfócitos T auxiliares

ED₅₀ : Dose efectiva que causa doença sintomática em 50% da população animal

g : Grama (unidade de peso)

HCL : Ácido Clorídrico

H₂O₂ : Peróxido de Hidrogénio

Ig : Imunoglobulina

IgA : Imunoglobulina de classe A

IL-1 : Interleucina-1

IL-1 β : Interleucina-1 beta

INF- γ : Interferão gama

IST : Infecções Sexualmente Transmissíveis

LCR : Líquido Cefalorraquidiano

LD₅₀ : Dose letal que afecta 50% da população de animais

LPS : Lipopolissacáridos

mL : Mililitro (Unidade de Volume)

NaCl : Cloreto de Sódio

PG : Peptidoglicano

PGE₂ : Prostaglandina E2

pH : Potencial de Hidrogénio

SIDA : Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

TR : Tracto Respiratório

TNF- α : Factor de Necrose Tumoral alfa

TX : Tromboxano

VIH : Vírus da Imunodeficiência Humana

Índice Geral

Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract	v
Capítulo 1. Introdução	1
Capítulo 2. Simbiose	3
2.1. Mutualismo	3
2.2. Comensalismo	4
2.3. Parasitismo	4
2.4. Endossimbiose e Ectossimbiose	4
Capítulo 3. Flora Microbiana Humana	5
3.1. Superioridade Numérica	5
3.2. Desenvolvimento e Factores Intrínsecos e Extrínsecos	5
3.3. Flora residente e flora transitória	6
3.4. Distribuição diferencial	6
3.5. Funções Desempenhadas	6
Capítulo 4. Distribuição Anatómica da Flora Microbiana	8
4.1. Superfícies Mucosas	8
4.1.1. Cavidade Oral	9
4.1.2. Tracto Gastrointestinal	10
4.1.3. Tracto Respiratório (TR)	14
4.1.4. Olhos – Conjuntiva	16
4.1.5. Ouvidos - Ouvido Externo	17
4.1.6. Tracto Urogenital	17
4.2. Sistema Tegumentar	19
4.2.1. Pele	19
4.2.2. Unhas	22
Capítulo 5. Patogénese das Infecções Endógenas	23
5.1. Infecção Bacteriana	23
5.2. Doença Infecciosa	24

5.3 Infecções Endógenas _____	24
5.4. Patogenicidade _____	26
5.5. Patogénese _____	26
5.6. Virulência _____	27
5.7. Grau de virulência _____	28
5.8. Infecciosidade Bacteriana _____	29
5.9. Factores de Virulência _____	32
5.10. Defesas do Hospedeiro _____	34
5.11. Susceptibilidade do Hospedeiro _____	35
 Capítulo 6. Infecções Endógenas Graves - Exemplos De Doenças	
Sistémicas Associadas À Flora De Colonização Oral E Infecção Oral _	37
6.1. Infecções Oraís e Doenças Sistémicas _____	39
1) Infecção Metastática _____	39
2) Lesão metastática _____	39
3) Inflamação Metastática _____	39
6.1.1. Doença periodontal como factor predisponente _____	40
6.2. <i>Susceptibilidade do ser humano</i> _____	40
1) Factores de Risco Concomitantes _____	41
2) Biofilme Gengival _____	41
3) Reservatório (Periodonto) de mediadores de Inflamação _____	41
6.3. <i>Endocardite infecciosa</i> _____	42
6.4. Aterosclerose _____	42
 Discussão e Conclusões _____	 44
Referências Bibliográficas _____	46
Glossário _____	50

Índice de Figuras

Figura 1. Relações simbióticas estabelecidas entre o ser humano e a flora humana	3
Figura 2. <i>Streptococcus viridans</i>	7
Figura 3. Colónias bacterianas <i>Escherichia coli</i> constituintes da flora intestinal humana isoladas em gelose de Macconkey	8
Figura 4. Bactéria <i>Streptococcus salivarius</i> geralmente encontrada na cavidade oral	9
Figura 5. <i>Helicobacter pylori</i> (cor vermelha) encontrada no muco do estômago	11
Figura 6. <i>Bifidobacterium sp.</i> presentes no intestino humano	13
Figura 7. <i>Staphylococcus aureus</i> (cor amarela) no nariz humano	15
Figura 8. <i>Lactobacillus acidophilus</i> , como bactéria predominante da vagina da mulher	18
Figura 9. Superfície da pele humana de um adulto, com células mortas queratinizadas	19
Figura 10. Crescimento de colónias bacterianas da pele da face, em que o <i>Staphylococcus epidermidis</i>	21
Figura 11. Colónias de bactérias <i>Escherichia coli</i>	26
Figura 12. Factores que determinam a virulência bacteriana	28
Figura 13. Ciclo da Doença Infecciosa	31
Figura 14. Anatomia do dente e a notória proximidade com a corrente sanguínea	37
Figura 15. Placa dentária - bactérias (rosa e amarelo) envolvidas numa matriz de glicoproteína (cor laranja)	38
Figura 16. Doença Periodontal (Regressão das gengivas e perda dentária)	40
Figura 17. Ateroma depositado na artéria com evidente estreitamento da mesma	43
Figura 18. Artéria com deposições de ateroma que as estreitam notoriamente	43

Capítulo 1. Introdução

O corpo humano está em contacto permanente com uma grande diversidade de microrganismos, a flora comensal, com os quais estabelece uma relação simbiótica (1,2). Sendo que, estes microrganismos são na sua grande maioria bactérias (1,2).

A evolução da relação microrganismo/hospedeiro depende de numerosos factores, dos quais se destacam: as defesas do hospedeiro, o número de microrganismos presentes (carga microbiana) e o nível de virulência dos microrganismos (1)(3).

Apesar dos aspectos benéficos da flora microbiana, esta pode, em determinadas circunstâncias, sobrepor-se aos mecanismos de defesa do hospedeiro, tornar-se patogénica e causar infecções designadas por infecções endógenas (1)(4).

As bactérias patogénicas apresentam determinadas características que as diferenciam das demais, nomeadamente a sua transmissibilidade, capacidade de adesão celular, de invasão das células e dos tecidos, toxigenicidade e ainda capacidade para se evadir às defesas do hospedeiro (5).

A presença de bactérias patogénicas no organismo não é por si só indicador de doença, pois a infecção pode estar presente como uma infecção latente (5). Na verdade, para que esta ocorra, é necessário que a bactéria patogénica ou as reacções imunológicas decorrentes da sua presença causem um dano considerável ao hospedeiro (5).

A patogénese das infecções bacterianas compreende o início do processo infeccioso bem como os mecanismos que implicam a manifestação clínica (sinais e sintomas) da doença (5). O processo infeccioso ocorre quando se verifica um desequilíbrio entre os factores de virulência bacterianos e os mecanismos de defesa do hospedeiro que propicia a ocorrência do quadro infeccioso devido à multiplicação bacteriana (6). Como exemplo disto, note-se que inúmeros estudos de investigação têm apontado para o facto das infecções orais serem um factor predisponente relevante para a ocorrência de doenças sistémicas (7). Entre as quais podem estar doenças de natureza infecciosa, tal como a endocardite infecciosa, e as não infecciosas, por exemplo, a aterosclerose (7).

Pretende-se, com o desenvolvimento da presente dissertação, explorar as possíveis relações que a flora comensal mantém com o ser humano, bem como as possíveis implicações que daí advêm. E com base na sua distribuição anatómica e caracterização, pretende-se estabelecer um paralelismo entre a sua

presença/acções e os mecanismos de defesa do ser humano. Esta dissertação tem ainda o propósito de elucidar acerca das eventuais circunstâncias, nas quais a flora endógena pode ser causa de doença sistémica grave, infecciosa e não infecciosa, exemplificado no caso de flora comensal oral e patologias a que pode estar associada.

Capítulo 2. Simbiose

Os seres humanos sofreram, ao longo do tempo, um processo de coevolução adaptativa com os microrganismos que compõem a flora humana (2)(8,9). Estes partilham com o ser humano uma relação biológica singular denominada por simbiose (1,2,3)(8)(10-13).

O termo simbiose refere-se à coexistência destes dois organismos distintos, a flora microbiana e o ser humano, que estabelecem uma série de interações biológicas entre si (1,2)(8)(10)(13,14). Estas interações de cariz biológico englobam: o mutualismo, o comensalismo e o parasitismo (Figura 1) (1,2,4)(8)(10)(13,14,15). Destas, destacam-se o mutualismo e o comensalismo, como as relações prevalentes entre a maioria da flora microbiana e o ser humano, das quais resulta algum tipo de benefício (1)(13).

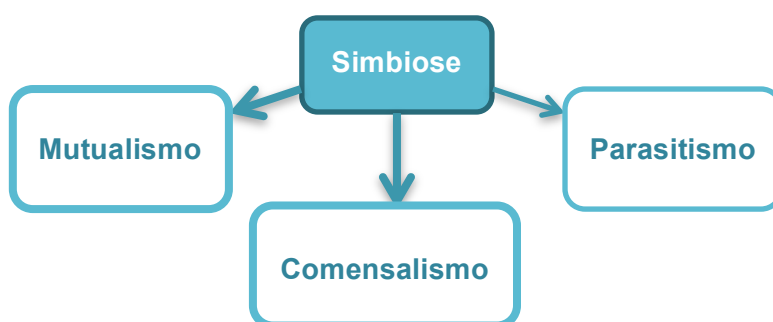


Figura 1. Relações simbióticas estabelecidas entre o ser humano e a flora humana

2.1. Mutualismo

Neste contexto, o mutualismo define a conexão obrigatória que se estabelece reciprocamente entre a flora microbiana e o ser humano, com base numa dependência metabólica comum, da qual decorrem benefícios mútuos (1,2)(10)(13,14). Temos como exemplo, o tipo de interação existente entre a bactéria *Lactobacillus acidophilus* presente no epitélio vaginal e a mulher, na qual a bactéria ao beneficiar da temperatura estável e dos nutrientes (glicogénio) disponibilizados pela mucosa vaginal, produz ácido láctico que protege o meio vaginal da colonização e da doença causada por microrganismos potencialmente patogénicos (2).

2.2. Comensalismo

O comensalismo consiste numa ligação de proximidade estabelecida entre ser humano e a flora microbiana, a qual se denota resolutamente benéfica para um e, simultaneamente, inofensiva e sem benefício aparente para o outro (1,2)(4)(8)(10)(13). Exemplo disto, é a relação entre a bactéria *Staphylococcus epidermidis* que habita na pele humana e o ser humano, na qual a bactéria produz ácido láctico com o fim de prevenir a colonização desta por parte de microrganismos patogénicos ácido intolerantes (2).

2.3. Parasitismo

O parasitismo, por seu turno, designa uma das inter-relações de maior complexidade entre organismos, a qual se mostra favorável para uma das partes (por norma, metabolicamente dependente) e lesiva para a outra parte (1,2)(4)(13). A importância desta relação prende-se com o facto da flora poder causar doença no ser humano (2). Sendo que este tipo de relação pode ocorrer mediante determinadas condições, tais como: alteração de mecanismos celulares, químicos e imunológicos envolvidos no controlo de infecções microbianas; ou mediante o comprometimento das barreiras anatómicas locais (13).

2.4. Endossimbiose e Ectossimbiose

Cada uma das interações supracitadas pode ainda subdividir-se em endossimbiose e ectossimbiose, consoante a localização do microrganismo seja interna ou externa ao hospedeiro humano, respectivamente (1).

Este tipo de interações, relevantes a nível fisiológico e patogénico, são variáveis de acordo com o ambiente externo e com as alterações verificadas nos organismos intervenientes (1).

Capítulo 3. Flora Microbiana Humana

O ser humano é colonizado por um vasto conjunto de microrganismos com os quais estabelece uma relação dinâmica e complexa (1,2)(4)(8)(10)(16).

Apesar da maioria dos tecidos internos humanos (cérebro, sangue, líquido cefalorraquidiano - LCR, músculos, entre outros) serem naturalmente estéreis e por isso desprovidos de microrganismos, os tecidos superficiais humanos (pele e mucosas) estão em contacto permanente com estes (1,2). Sendo que, um dos resultados desta interacção se traduz na colonização destes tecidos por parte de uma população microbiana específica, que passa a constituir a flora microbiana humana (1,2)(13)(17).

3.1. Superioridade Numérica

Quantitativamente, o corpo humano é composto por cerca de 10^{13} células (entre células somáticas e germinativas) que interagem por simbiose com uma quantidade significativamente superior de bactérias, aproximadamente 10^{14} (2,3,4)(10)(18,19). Estas bactérias que se encontram, por norma, presentes na pele e mucosas são parte integrante e maioritária da flora microbiana comensal humana (1-4)(8)(10)(18,19,20).

3.2. Desenvolvimento e Factores Intrínsecos e Extrínsecos

O primeiro contacto que se estabelece entre a flora microbiana e o organismo humano, no caso dos recém-nascidos que nascem por parto normal, ocorre no momento de passagem pelo canal de parto; enquanto que os bebés que nascem por cesariana têm o primeiro contacto com a flora poucas horas após serem retirados do útero materno (1)(18). Deste modo, a flora microbiana desenvolve-se sequencial e sucessivamente após o nascimento (1)(18). Este processo implica a conversão das populações bacterianas na flora normal entre a infância e a idade adulta (18). Todavia, a flora endógena pode sofrer alterações ao longo da vida do ser humano face às condições ambientais, alterações alimentares, alterações hormonais, toma de antibióticos, patologias, entre muitas outras situações a que o corpo humano, eventualmente, se encontrará sujeito (13)(17)(19).

3.3. Flora residente e flora transitória

A flora microbiana humana da pele e das mucosas pode dividir-se em flora residente e flora transitória (5)(17)(21).

A flora residente é, por norma, constituída por microrganismos específicos que estão associados a uma determinada região anatómica, e que tem capacidade para se restabelecer caso algum factor desestabilizador actue sobre esta (5)(17)(19). Sendo esta a mais relevante e a que exerce acções complexas com destaque significativo em termos fisiológicos e patológicos humanos (10)(22). Enquanto que, tal como o nome indica, a flora transitória está presente no organismo por um tempo limitado, como microrganismos potencialmente patogénicos (5)(19).

É o equilíbrio gerado entre as espécies componentes da flora comensal que permite que a população microbiana permaneça estável num indivíduo saudável (22).

3.4. Distribuição diferencial

A microflora humana, constituída fundamentalmente por microrganismos de carácter permanente, varia de acordo com as particularidades da região anatómica e com a fase da vida do indivíduo (1)(3,4)(8)(18)(20). Sendo que, para além desta variabilidade intra individual, a flora microbiana humana apresenta variabilidade inter individual (5)(10)(23,24).

A distribuição anatómica diferencial da flora microbiana humana deve-se, sobretudo, às particularidades do ambiente local, nomeadamente: o pH; a temperatura; a humidade; o potencial redox; e a composição em água, nutrientes e oxigénio (5)(13)(18,19)(22). No entanto, existem outras condicionantes que poderão influenciar o controlo da flora microbiana, designadamente: o peristaltismo gastrointestinal; as secreções (saliva, secreções de lisozima e imunoglobulinas); a disponibilidade de superfícies adequadas à sua colonização; a competição com outros microrganismos a nível local; e a resposta imune do hospedeiro (13)(18,19).

3.5. Funções Desempenhadas

A flora humana apresenta-se com uma tripla conotação na medida em que poderá ser considerada benéfica, inócua ou prejudicial para o hospedeiro (1)(18).

Esta tem ganho, ao longo do tempo, uma importância crescente com base nos efeitos positivos que produz no ser humano (5)(17). Pelo que, tem sido apontada

como: a primeira linha de defesa contra agentes patogénicos; interveniente no processo digestivo e na degradação de toxinas; e a sua contribuição para a maturação do sistema imunitário (5). Entre as acções benéficas da flora microbiana como primeira linha de defesa estão a competição espacial pelo microambiente face a agentes patogénicos (mutualismo) (1)(5,6)(18). Esta competição (denominada por antagonismo microbiano ou exclusão competitiva) pode ocorrer por um processo denominado por "interferência bacteriana", que regula a colonização de microrganismos exógenos por intermédio: uso eficiente do substrato local; produção de substâncias antimicrobianas; adesão tecidular; taxa de crescimento superior (1)(5)(16)(19)(22). Para além disso, a flora microbiana humana tem a capacidade de, através da emissão de sinais, activar a resposta imune, inata e adaptativa (comensalismo) (4). Outra das acções relevantes é a da sua intervenção no processo digestivo, durante o qual esta converte as macromoléculas provenientes da dieta em catabólitos que poderão ser, posteriormente, utilizados pelo próprio organismo humano (mutualismo) (1)(5,6)(18).

Por outro lado, quando existem alterações ao nível da flora microbiana humana ou quando esta serve de estímulo para a ocorrência de um processo inflamatório pode produzir-se doença (5). Este facto mostra, sob o ponto de vista da vertente nociva, que a flora microbiana pode tornar-se patogénica (parasitismo) e prejudicial para o ser humano (1)(18). Uma das possíveis alterações da flora microbiana supracitadas, pode basear-se no facto de, apesar desta geralmente se encontrar restringida a um meio não invasivo, quando invade o organismo (corrente sanguínea ou algum tecido biológico), poderá ocasionar doenças (1)(5)(18). Um possível retrato disto, é o da invasão da corrente sanguínea por *Streptococcus viridans* (Figura 2), comumente presentes na cavidade oral e na orofaringe, no decurso de uma extracção dentária ou de uma amigdalectomia, e quando presente em número significativo podem fixar-se nas válvulas cardíacas deformadas ou prostéticas e originar endocardite (1)(5). Contudo, a maioria dos constituintes da flora microbiana humana normal coexistem a longo prazo de forma inócua em indivíduos saudáveis, como comensais (18).



Figura 2. *Streptococcus viridans* (25).

Capítulo 4. Distribuição Anatômica da Flora Microbiana

4.1. Superfícies Mucosas

As células epiteliais das superfícies mucosas constituem o maior interface (ocupam aproximadamente 300 m²) entre o ser humano e o meio envolvente (4).

As superfícies mucosas constituem possíveis portas de entrada a microrganismos invasores e também elas podem ser locais de transmissão primária (26). Contudo, estas apresentam mecanismos protectores (imunidade inata e adaptativa), locais e sistémicos, resistentes à invasão microbiana (1)(4)(27,28).

As funções primárias do sistema imunitário ao nível das mucosas são a função de barreira e a acção anti-infecciosa promovida pelas imunoglobulinas (Ig) locais, as imunoglobulinas de classe A (IgA) (4)(27). São o epitélio escamoso estratificado e as secreções mucosas que previnem a penetração local de microrganismos (1). As células epiteliais são das componentes mais importantes do sistema de defesas naturais das mucosas (por exemplo, na apresentação de antígenos -Ag-, transporte de anticorpos-Ac) (4). Enquanto que, as secreções mucosas podem, simultaneamente, actuar mecanicamente por retenção dos microrganismos ou quimicamente por conterem substâncias antimicrobianas (1). Destas destacam-se, as IgA que são das componentes mais relevantes das defesas humorais das mucosas, presentes nas secreções ou em circulação, contra microrganismos (4). Sendo que, uma das suas funções se baseia na prevenção da adesão bacteriana e penetração de Ag (4).

A flora microbiana residente nas mucosas (Figura 3), dada a sua proximidade com o epitélio assegura funções igualmente importantes, tais como: as permutas metabólicas e indução de imunidade inata (24).



Figura 3 - Colónias bacterianas *Escherichia coli* constituintes da flora intestinal humana isoladas em gelose de Macconkey (29).

4.1.1. Cavidade Oral

A cavidade oral humana é composta por aproximadamente 10^{10} bactérias que se encontram ao nível dos dentes, língua, gengivas, sulcos gengivais e mucosa bucal (4). A este nível observa-se uma flora extremamente diversificada que alberga um número que excede as 500 espécies bacterianas (4)(18).

Esta região anatómica mostra-se distinta ao longo do desenvolvimento humano, sendo, numa primeira instância, colonizada pelos microrganismos do meio envolvente, algumas horas após o nascimento (1)(18). Nesta fase, a flora humana é constituída principalmente por bactérias dos géneros *Streptococcus*, *Neisseria*, *Actinomyces*, *Veillonella* e *Lactobacillus* e, em parte, por algumas leveduras (1)(30). Porém, na fase de rompimento dos primeiros dentes, são as bactérias anaeróbias dos géneros *Porphyromonas*, *Prevotella* e *Fusobacterium* que predominam, dadas as condições anaeróbias existentes ao nível dos sulcos gengivais (1). Durante a fase de crescimento dos dentes, pode-se mencionar entre as diferentes bactérias que aderem às várias superfícies que compõem a cavidade oral: *Streptococcus parasanguis* e *Streptococcus mutans* aderem às superfícies dos dentes (esmalte); enquanto que *Streptococcus salivarius* (Figura 4) adere ao epitélio bucal e gengival bem como coloniza as secreções salivares (1)(4)(18). Esta capacidade de adesão bacteriana por parte do género *Streptococcus* deve-se à produção de factores de adesão, dos quais se destacam o glicocálix (1). E são estes factores de adesão que permitem que uma fracção das bactérias presentes na boca apresente resistência mecânica (por exemplo, à escovagem), (1). Para estas populações bacterianas, as condições bucais observadas são propícias ao seu desenvolvimento, na medida em que fornecem factores de crescimento essenciais, tais como a água, os nutrientes, o pH e temperatura favoráveis (1). Contudo, as bactérias que não apresentam esta capacidade de adesão são direccionadas para o estômago, onde acabam por ser destruídas pelo ácido clorídrico (HCL) aí presente (1). Também a constante descamação do



Figura 4. Bactéria *Streptococcus salivarius* geralmente encontrada na cavidade oral (31)

epitélio bucal constitui um factor de perda de microrganismos de colonização (1).

4.1.2. Tracto Gastrintestinal

O tracto gastrintestinal é extensamente colonizado por microrganismos que apresentam um vasto leque de funções ao nível: do sistema imunitário; do processamento de nutrientes; entre outras (4)(8)(30). No entanto, no tracto gastrintestinal superior apresentam-se num número reduzido, sendo a maioria de carácter transitório (18)(22). Crê-se que isto se deva essencialmente a duas variáveis: os movimentos peristálticos rápidos e à presença de secreções (ácido gástrico, biliar e suco pancreático) (18)(22).

No recém-nascido, o padrão de colonização do tracto gastrintestinal parece ser afectado pelo tipo de parto (através do canal de parto ou por cesariana) e pelo tipo de dieta alimentar (leite materno ou leite formulado) (22).

4.1.2.1. Esófago

O esófago é uma região anatómica, com uma microflora diversificada, predisposta para ser colonizada pelas bactérias presentes na cavidade oral ou no estômago (23). A flora que coloniza este órgão depende simultaneamente do ambiente local e do meio envolvente, os quais interagem mutuamente (23). Segundo estudos recentes, as bactérias mais comumente presentes na porção esofágica pertencem às espécies *Streptococcus viridans*, *Neisseria*, *Haemophilus* e *Prevotella* (23).

4.1.2.2. Estômago

O estômago costuma apresentar uma flora limitada, que se encontra presente no epitélio ou no muco gástrico, que se traduz em aproximadamente cerca de 10^3 a 10^6 microrganismos por grama (g) de conteúdo ou numa quantidade inferior a dez bactérias por mililitros (mL) de suco gástrico, no período pós-refeições ou que surgem através da boca como porta de entrada; ou nula, após a finalização do processo de digestão (1)(18). Estes valores baseiam-se no facto dos microrganismos aqui presentes serem, por norma, transitórios devido às condições muito ácidas características dos conteúdos estomacais, com valores pH na ordem dos dois ou três, bem como das enzimas proteolíticas que nele existem (1)(4)(18).

São precisamente estas condicionantes que destroem a maioria dos microrganismos e que fazem do estômago uma barreira preventiva da progressão bacteriana para as porções distais do tracto gastrointestinal (1)(4). Contudo, podem existir bactérias que passem suficientemente rápido por este ou que são ácido-resistentes, tais como as Micobactérias, que conseguem passar para outros níveis do tracto gastrointestinal (1).

A flora estomacal é fundamentalmente formada por espécies de *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Helicobacter* (Figura 5) e leveduras tais como as espécies de *Candida* (1).



Figura 5. *Helicobacter pylori* (cor vermelha) encontrada no muco do estômago (32)

4.1.2.3. Intestino

O ecossistema intestinal caracteriza-se pela existência de interacções complexas e dinâmicas entre a flora, epitélio e o sistema imunitário (8)(30)(33,34). Sendo que, a mucosa intestinal é o principal ponto de intersecção entre o sistema imunitário e o ambiente externo (22).

A flora intestinal (presente na superfície intestinal ou no muco), a mais vasta de todo o organismo, varia ao longo do tempo de acordo com o desenvolvimento do organismo, a idade e o meio envolvente (4)(8)(20).

O intestino apresenta-se diferenciado em toda a sua extensão (4)(8)(18). Este comporta uma flora microbiana maioritariamente constituída por bactérias Gram negativo anaeróbias (4)(8)(18). Em termos imunológicos, esta região anatómica é provida de mecanismos de defesa complexos que comportam linhas celulares intervenientes no processo de imunidade inata, responsáveis pela produção de

citocinas indutoras das reacções inflamatórias, bem como de factores indutores da imunidade específica (1)(4)(20)(33,34).

A integridade da mucosa intestinal está dependente de factores, tais como a permeabilidade intestinal, a composição em mucina e a homeostasia entre a taxa de divisão e a de apoptose dos células intestinais (30). Também a flora microbiana aqui presente, parece assumir uma função de consolidação do efeito de barreira do epitélio intestinal (8)(24)(33). Outro dos possíveis contributos positivos dados pela microflora intestinal é o processo de fermentação de substratos por ela executado, que previne o crescimento de bactérias patogénicas, e também auxilia o sistema imunitário do hospedeiro (23)(30). Sendo portanto, evidente que as funções *major* da flora microbiana do intestino envolvem actividades de cariz metabólico (4)(22)(33).

A colonização intestinal, ocorrida no período pós-natal, parece ser imprescindível para que se desenvolva tolerância imunitária à própria flora microbiana assim como a outros Ag (8)(35). Para além disso, a colonização intestinal tem um papel fundamental no desenvolvimento e maturação dos sistemas imune, endócrino e do nervoso central (34).

Adicionalmente, as interacções estabelecidas entre o intestino humano e a flora microbiana parecem ter influência no desenvolvimento de um sistema imunocompetente (22).

a) Intestino Delgado

O intestino delgado encontra-se dividido em três porções anatómicas, sendo estas: o duodeno, jejuno e íleo (1).

Os indivíduos saudáveis apresentam uma flora duodenal e jejunal reduzidas, que se estende desde a inexistência de microrganismos até a 10^3 microrganismos por g ou mL de conteúdo, sendo que a maioria dos microrganismos isolados são de carácter transitório, como é o caso das bactérias do género *Streptococcus*, *Lactobacillus* e os Bacteróides (1)(18). Esta escassez de microrganismos ao nível do duodeno, onde as bactérias Gram positivo são predominantes, deve-se à conjugação das acções das secreções gastrintestinais, designadamente da acidez do suco gástrico, e do efeito inibitório do sucos biliar e intestinal (1)(18). Enquanto que podem ser encontradas ocasionalmente, no jejuno, espécies bacterianas de *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus*, Difteróides e os fungos da espécie *Candida albicans* (1)(18). Contudo, determinados estados patológicos (acloridria ou síndrome de mal

absorção) potenciam o aumento dos níveis de bactérias presentes nos fluidos duodenal e jejunal para 10^5 a 10^7 bactérias por mL de conteúdo e onde dominam *Streptococcus*, *Lactobacillus* e *Bacteroides* (18).

Na porção entre o jejuno e o íleo verifica-se um acréscimo da população da flora bacteriana (18). A flora comensal do íleo é diversificada e pode assumir valores até os 10^6 a 10^8 microrganismos por g ou mL de conteúdos ao nível da junção íleo-cecal (18). Para além disso, esta começa a assumir características idênticas à flora existente no cólon, com a predominância das bactérias Gram negativo anaeróbias ou anaeróbias facultativas (como *Streptococcus*, *Lactobacillus*, Bacteróides e Bifidobactérias) e das bactérias pertencentes à família *Enterobacteriaceae* (1)(18). Isto deve-se ao facto de ser nesta porção anatómica que se faz a transição para um meio mais alcalino (1).

b) Intestino Grosso

O intestino grosso mostra a presença de uma flora concentrada, a mais ampla (assume valores de cerca 10^{12} microrganismos por g de conteúdo) e das mais diversificadas (mais 400 de espécies de bactérias diferentes) de todo o corpo humano (1)(4)(8)(18)(22)(34). É nesta região anatómica que ocorrem os processos fermentativos e onde as bactérias anaeróbias obrigatórias são os constituintes maioritários, em cerca de 95 a 99%, da flora comensal aqui presente (1)(18)(22)(34). As singularidades do ambiente intestinal, marcadamente anaeróbio, propiciam a proliferação destas bactérias estritamente anaeróbias que participam na fermentação sacarolítica de substâncias não digeríveis com a subsequente produção dos catabolitos acetato, propionato e butirato que servem como fonte de energia para as células epiteliais e para a própria flora comensal aí presentes, e contribui, ainda, para a homeostasia do hospedeiro por diminuição do pH luminal que por sua vez limita o crescimento de agentes patogénicos



Figura 6. *Bifidobacterium* sp. presentes no intestino humano (36)

(34). Estas bactérias também participam na conversão do ácido biliar bem como na génese de outros produtos, vitamina K e amónia (1)(18). Sendo que, os elemento predominante da flora do cólon são os Bacteróides, *Bifidobacterium* (Figura 6),

Eubacterium, *Peptostreptococcus* e *Clostridium* (1)(4)(18)(22). Contudo, também espécies de *Candida albicans*, *Trichomonas hominis*, *Entamoeba hartmanni*, *Endolimax nana* e *Iodamoeba butschlii* são comuns (1). E somente uma pequena proporção é constituída pelas bactérias anaeróbias facultativas das espécies *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* e *Lactobacillus* (1)(4)(22).

Sabe-se que a flora comensal do cólon, em condições normais, se auto-regula e que tem influência na homeostasia do hospedeiro (1)(22). Daí qualquer perturbação ao nível desta porção do intestino, poder alterar significativamente a composição desta (1). Entre os factores apontados como perturbadores ou determinantes da sua variabilidade, temos por exemplo: a dieta alimentar, os episódios de stresse, mudanças de altitude, períodos jejum, presença de parasitas, diarreia e o uso de antibióticos ou de probióticos (1). Esta influência (extrínseca) assim como a do factor idade (intrínseco), podem ser constatados, por exemplo, no caso dos bebés amamentados com leite materno em que predominam, precocemente, ao nível do cólon, as bactérias Gram positivo, *Bifidobactérias* e *Lactobacillus*; enquanto que nos bebés que não são amamentados com leite materno, as bactérias Gram negativo da família *Enterobacteriaceae*, substituem em parte as bactérias Gram positivo, que existem em menor quantidade (18). E aquando a introdução dos alimentos sólidos pensa-se que ocorra uma recolonização, mas desta vez com bactérias, maioritariamente, Gram negativo (1)(22).

São factores como as condições anaeróbias restritas, a exclusão física (descamação epitelial, fluxo contínuo de muco e peristaltismo) e os produtos de degradação bacterianos que determinam a prevenção do crescimento bacteriano (1)(18).

4.1.3. Tracto Respiratório (TR)

O TR está em contacto permanente com as mais variadas bactérias (4). Contudo, este comporta determinadas características anatómicas e imunológicas que lhe permite proteger, em parte, o TR inferior da colonização microbiana (1)(4). Dos mecanismos de defesa supracitados, é possível destacar: a produção contínua de muco, por parte das células epiteliais submucosas e das células globlet, que aglutina os microrganismos e é expelido do organismo pelos cílios vibráteis das células epiteliais; a fagocitose e destruição dos microrganismos por acção dos macrófagos; a acção bactericida da lisozima presente no muco nasal (1)(28)(37). Também o

tamanho das partículas se denota como um factor relevante, visto que só as partículas com um tamanho apropriado conseguem alcançar o TR inferior (18). É com base nestas particularidade que o TR superior e inferior não apresentarem uma flora comensal propriamente dita (1). Apesar disto, o TR superior é usualmente o principal foco de infecção por parte dos agentes patogénicos das espécies *Neisseria meningitides*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis* e tantos outros microrganismos (18).

4.1.3.1. TR Superior

a) Mucosa nasal e nasofaringe

A flora da mucosa nasal, presentes no interior das narinas, denota o *Staphylococcus aureus* (Figura 7) e o *Staphylococcus epidermidis* como elementos *major* (1)(4)(18). A população de *Staphylococcus aureus*, em concreto, apresenta variações a este nível de acordo com a idade, isto é, a sua presença tende a diminuir com o aumento da idade (18).

Ao nível da nasofaringe é possível encontrar uma pequena fracção de bactérias potencialmente patogénicas, nomeadamente *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* (1)(4)(18).

Os Difteróides são o grupo de bactérias Gram positivo patogénicas oportunistas comuns à mucosa nasal e nasofaringe (1)(4).

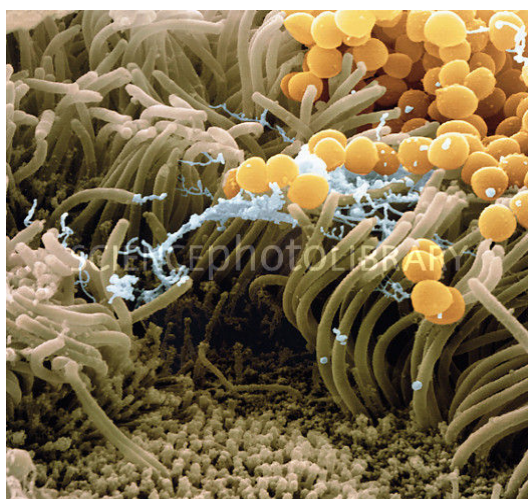


Figura 7. *Staphylococcus aureus* (cor amarela) no nariz humano (38)

b) Orofaringe

A orofaringe é maioritariamente constituída por: *Streptococcus* α -hemolíticos, mais concretamente *Streptococcus oralis*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus gordonii* e *Streptococcus salivarius*; Difteróides; e *Branhamella catarrhalis* (1). Esta apresenta ainda, em menor proporção, cocos Gram negativo relacionáveis com a bactéria *Neisseria meningitidis* (1).

Apesar da orofaringe ser relativamente homogénea na flora microbiana que a compõe, parece existir ao nível das criptas amigdalinas um maior número de *Micrococcus* e bactérias anaeróbias *Porphyromonas*, *Prevotella* e *Fusobacterium* (1).

c) Faringe e Traqueia

A faringe é uma porção anatómica onde prevalecem as espécies bacterianas igualmente encontradas na cavidade oral, tais como os *Streptococcus* α -hemolíticos (18). No entanto, esta apresenta-se anatomicamente favorável à entrada e colonização por parte das bactérias anaeróbias, algumas espécies de *Neisseria*, *Staphylococcus*, *Bordetella*, *Corynebacterium* e outros microrganismos (18).

A flora residente na traqueia é equivalente à existente a nível faríngeo (18).

4.1.3.2. TR Inferior

A este nível, nos bronquíolos e nos alvéolos, o microambiente é geralmente estéril não só porque o tamanho dos agentes externos não são apropriados para poder alcançar estas áreas anatómicas como nestas estão presentes mecanismos de defesa muito concretos (como por exemplo, os macrófagos alveolares) que impedem estes de se instalarem (18).

4.1.4. Olhos – Conjuntiva

Esta membrana mucosa do olho denota-se restrita em microrganismos, variando de poucos a nenhuns, visto que está presente a enzima lisozima (muridase) segregada nas lágrimas e que desempenha um papel fundamental no controlo bacteriano através da sua interferência na formação das paredes celulares das bactérias

(1)(18). Porém, os microrganismos mais passíveis de serem detectados nesta região anatómica são espécies de *Staphylococcus epidermidis*, à qual se seguem espécies *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus* (por exemplo, *Haemophilus parainfluenzae*), *Streptococcus pneumoniae* (1)(18). No entanto, também pode ser observada a presença de Corinebactérias e de bactérias *Neisseria* e *Moraxella* (18).

4.1.5. Ouvidos - Ouvido Externo

A flora comensal do ouvido externo é muito similar à encontrada na pele humana (1). Nesta é salientada a presença de *Staphylococcus* coagulase negativa e *Corynebacterium*, às quais se podem juntar também os fungos *Aspergillus*, *Alternaria*, *Penicillium*, *Candida* e *Saccharomyces* (1).

4.1.6. Tracto Urogenital

O tracto urogenital superior no qual se incluem os rins, uréteres e bexiga é geralmente desprovido de microrganismos (1)(4).

4.1.6.1. Uretra

A uretra anterior é frequentemente colonizada por *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* e Difteróides, e são mais raramente (10 a 30%) encontradas as espécies *Escherichia coli*, *Proteus* e as espécies não patogénicas de *Neisseria* (1)(18).

4.1.6.2. Tracto Genital

4.1.6.2.1. Tracto Genital Feminino - Vagina

No que diz respeito à flora vaginal, verifica-se uma série de modificações desta no decurso da vida em concordância com diversos factores intrínsecos e extrínsecos, nomeadamente: idade, etnia, pH, fase do ciclo menstrual, componente hormonal, estados fisiológicos (gravidez), frequência de relações sexuais, parceiros sexuais, higiene íntima, administração de medicamentos (antibióticos) com actividade imune ou endócrina, uso de pensos diários (1)(10)(16)(18)(39,40). A complexidade e variação da flora comensal da vagina deve-se ao facto desta região anatómica

apresentar uma grande área de superfície bem como à presença de secreções mucosas (1).

Esta variação da flora microbiana por faixa etária verifica-se logo no primeiro mês de vida das recém-nascidas, em que o valor de pH vaginal é de cerca de cinco, e onde espécies de *Lactobacillus*, e as Bifidobactérias comensais predominam e são elas que contribuem para a integridade da mucosa vaginal por produção de ácido láctico, que mantém o valor de pH baixo, (1,2)(10)(16)(18)(30)(39,40). Durante a fase que dista desde o primeiro mês de vida até à puberdade constata-se um aumento do valor de pH para um valor na ordem dos sete e onde *Difteróides*, *Streptococcus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Escherichia coli* tomam um lugar de destaque (4)(18). A fase da puberdade é a que se segue com as particulares inerentes a este período no qual a secreção de glicogénio ocorre, por acção dos estrogénios em circulação, com a

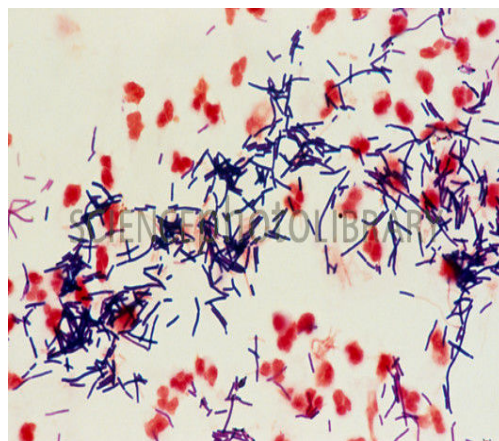


Figura 8. *Lactobacillus acidophilus*, como bactéria predominante da vagina da mulher (41)

subsequente diminuição do valor de pH e com a aquisição da flora característica da idade adulta (espécies *Lactobacillus* - principalmente, *Lactobacillus acidophilus* (Figura 8) - *Corynebacterium*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* e Bacteróides) constituída principalmente por bactérias anaeróbias (1,2)(4)(16)(18)(40)(42). A presença das espécies de *Lactobacillus* como elemento maioritário da flora, ocasiona a fermentação do glicogénio presente no epitélio vaginal e a consequente formação de ácido láctico que mantém o valor de pH vaginal e do cérvix entre os 4,4 e os 4,6 (1)(27)(40). É com base neste processo, que as estirpes de *Lactobacillus* produzem compostos bacteriostáticos ou bactericidas (bacteriocinas e peróxido de hidrogénio - H_2O_2), assim como a competem com agentes potencialmente patogénicos (2)(10)(27)(39,40)(42,43). Estes factores que contribuem não só para a protecção como ainda para e a manutenção da homeostasia da mucosa vaginal (10)(27)(40). Sendo de notar que é especialmente na gravidez que existe uma maior prevalência de espécies *Lactobacillus* ao nível da flora vaginal (16)(42). E por fim, no período pós-menopausa, a secreção de glicogénio diminui progressivamente com o consequente aumento do pH vaginal e a presença de uma flora semelhante à existente no período pré-puberdade (4)(18).

Os antibióticos e os espermicidas podem afectar significativamente a flora endógena vaginal e desta alteração decorrer a proliferação selectiva de microrganismos nocivos que se encontravam até então suprimidos (40)(43).

É a conjugação das bactérias comensais e dos componentes do sistema imunitário que previne a invasão e proliferação microbiana a este nível (40). Inclusivamente, a microflora vaginal parece ter uma influência positiva na prevenção contra vaginoses bacterianas, infecções fúngicas, infecções sexualmente transmissíveis (IST) e infecções por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) (10).

4.2. Sistema Tegumentar

4.2.1. Pele

A pele é um órgão vasto, reveste aproximadamente dois metros quadrados do corpo humano de um adulto, que se estima ser composto por cerca de 10^{12} bactérias comensais e transitórias (1)(4). As diferenças entre estas bactérias assentam no facto das primeiras crescerem, geralmente, na superfície ou no interior da pele, enquanto que as segundas estão presentes nesta por um tempo restrito visto não terem aptidão para se fixarem ou multiplicarem (1). A pele mostra-se diversificada em termos anatomofisiológicos influenciando, deste modo, a flora microbiana humana (1).

Este órgão consiste numa barreira mecânica contra a invasão microbiana, pelo que somente alguns deles conseguem penetrá-la (1)(13). Esta resistência física inclui: a camada de queratinócitos (Figura 9); produção da escleroproteína queratina (principal constituinte celular dos cabelos, unhas e células mais superfícies da pele), a qual que não é passível de ser atacada enzimaticamente por microrganismos; a constante descamação das células epiteliais externas com a consequente remoção de microrganismos que aderem à superfície da pele (1).

A pele está em contacto constante com bactérias presentes no meio externo e a sua colonização está dependente da humidade, da temperatura e dos nutrientes (suor e sebo) que permitam a sobrevivência das mesmas (4).

A epiderme é um meio desfavorável à



Figura 9. Superfície da pele humana de um adulto, com células mortas queratinizadas (44)

colonização, na medida em que apresenta: 1) na sua grande extensão, níveis de humidade diminutos, que mantêm a flora microbiana em estado latente; 2) pH ligeiramente ácido, entre valores de cinco e os seis, por produção de ácidos orgânicos e secreções (sebo e suor); 3) suor, composto por uma elevada concentração de cloreto de sódio (NaCl), torna a pele num meio hiperosmótico que vai gerar um stresse osmótico nos agentes microbianos invasores; 4) produção de substância inibitórias (tais como a lisozima, catelicidinas) com acção bacteriostática e/ou bactericida, que regulam não só a colonização como também o crescimento excessivo e a infecção originada por microrganismos (1).

A flora microbiana presente na derme varia em concordância com a região anatómica em questão (18). É de notar que, quanto mais ocluída se encontra a pele de determinada porção anatómica, maior será a densidade da flora microbiana nela presente (18). Esta distinção numérica poderá estar interligada com 3 pressupostos: grau de hidratação aumentado; temperatura corporal superior; e uma maior concentração de lípidos à superfície da pele (18).

Embora os níveis de humidade sejam diminutos numa grande extensão da pele, existem determinadas regiões (couro cabeludo, ouvidos, axilas, regiões urogenital e anal, períneo e palmas das mãos) em que esta é suficientemente elevada para a manutenção da flora comensal (1). Em termos qualitativos, as axilas, o períneo e as zonas interdigitais caracterizadas pelo seu perfil de elevada humidade são mais comumente colonizadas por bactérias Gram negativo comparativamente com as zonas menos húmidas (1)(18).

O sebo e o suor servem como um meio nutritivo (água, electrólitos, aminoácidos, ureia e ácidos gordos específicos), substancialmente, para *Staphylococcus epidermidis* e as *Corinebactérias* aeróbias (1).

Sabe-se que a flora da pele reside essencialmente nas camadas mais superficiais do estrato córneo e na porção mais externa dos folículos pilosos ou associada às glândulas sudoríparas e sebáceas (1)(18). No entanto, quando estas bactérias são removidas por uma qualquer razão, as bactérias que se encontram presentes nas camadas mais profundas dos folículos pilosos têm o potencial para recolonizar novamente as camadas mais superficiais (18). Apesar disto, a flora microbiana assim como a pele incluem mecanismos de resistência a microrganismos patogénicos (4). Estes mecanismos, quando a funcionar devidamente, protegem o organismo contra a adesão e multiplicação dos microrganismos nestas superfícies assim como previnem a invasão das células epiteliais e da circulação sanguínea (4).

A composição quantitativa da flora bacteriana da pele permanece relativamente constante devido essencialmente a 2 factores destacáveis: o ambiente externo ao qual a pele se encontra exposta; e a actividade bactericida inata e específica (esta última denotada pela capacidade de adesão da bactéria à superfície epitelial) (18).

O tecido cutâneo é predominantemente colonizado por bactérias Gram positivo, aeróbias obrigatórias (*Micrococcus*) ou anaeróbias facultativas (*Staphylococcus* e *Corynebacterium*) (4)(18). No entanto, o constituinte *major* da flora da pele é *Staphylococcus epidermidis* (Figura 10), presente essencialmente nas glândulas sebáceas, podendo assumir valores superiores a 90% da flora aeróbia em determinadas regiões anatómicas da pele (1)(18). Esta espécie bacteriana, bem como outras bactérias Gram positivo, é vulneráveis à enzima lisozima presente no suor visto esta ter o potencial para destruir o peptidoglicano (PG) presente nas suas paredes celulares (1).



Figura 10 . Crescimento de colónias bacterianas da pele da face, em que o *Staphylococcus epidermidis* (45)

O *Staphylococcus aureus* coloniza algumas áreas da pele tais como o períneo, porém a sua presença sobressai ao nível da pele vulvar (18).

Os Difteróides também são encontrados a este nível, estes englobam uma multiplicidade de bactérias do género *Corynebacterium*, as quais se podem dividir em quatro categorias: Difteróides lipofílicos ou não lipofílicos; Difteróides anaeróbios; Difteróides produtores de porfirinas; Difteróides com enzimas queratolíticas (18). Dentre esta diversidade, pode-se mencionar as localizações mais comuns destes a nível cutânea: os Difteróides lipofílicos são facilmente encontrados nas axilas, já os

Difteróides não lipofílicos localizam-se principalmente na pele desprovida de folículos pilosos; os Difteróides anaeróbios encontram-se fundamentalmente presentes nas glândulas sebáceas (18). Das espécies de Difteróides anaeróbios, a *Propionibacterium acnes* parece relacionar-se com a fase da puberdade, na medida em que é nesta altura que se inicia a produção de sebo (substância formada por ácidos gordos e restos epiteliais) por parte das glândulas sebáceas (1)(18). As Corinebactérias da pele têm um papel importante de produzir ácidos gordos que inibem a colonização de bactérias patogénicas (1). Destas, a *Propionibacterium acnes*, o elemento predominante das glândulas sebáceas, produz enzimas capazes de degradar parcialmente os lípidos produzidos pelas glândulas sebáceas e, deste modo, produzir ácidos gordos insaturados (como o ácido oleico) com actividade antimicrobiana contra bactérias Gram negativo e alguns fungos (1)(18). Em oposição, a bactéria *Propionibacterium avidum* mais vulgarmente encontradas nas zonas axilares do que nas lesões acneicas (18).

Em menor escala, temos os *Micrococcus* como bactérias de presença frequente na pele íntegra, sendo que dentro deste género, o *Micrococcus luteus* é a espécie predominante, correspondendo entre 20 a 80% das espécies isoladas (18).

Apenas uma pequena porção da flora cutânea é constituída por bactérias Gram negativo de *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Escherichia coli* e espécies de *Proteus* e *Acinetobacter*) que se encontram mais concretamente nas superfícies húmidas (zonas intertriginosas - axilas, espaços interdigitais dos pés) (1)(18). Visto estas espécies serem particularmente sensíveis à desidratação, este poderá ser um factor limitativo da sua presença na pele íntegra (18).

As bactérias do género *Streptococcus*, com especial ênfase para os *Streptococcus* β -hemolíticos, são raramente encontradas ao nível do tecido cutâneo devido à presença de lípidos na superfície do mesmo, relativamente aos quais estas são vulneráveis (18).

4.2.2. Unhas

As unhas saudáveis apresentam uma flora idêntica à da pele e que se deve essencialmente ao facto de ambas estarem em contacto constante com os mais variados agentes externos (18).

Capítulo 5. Patogénese das Infecções Endógenas

A flora endógena, maioritariamente constituída por bactérias, que está presente na pele e mucosas do ser humano e que se desenvolve neste, pode ser lesiva para este (1)(8)(19). Especialmente, quando o equilíbrio entre o ser humano é quebrado, passando a definir-se a flora como patogénica (1). Quando isto se sucede, estamos perante uma relação simbiótica denominado por parasitismo (1)(8). E uma das possíveis consequências desta relação é a infecção (1).

5.1. Infecção Bacteriana

A flora microbiana humana tem o potencial para originar infecção mediante a quebra das barreiras que as delimitam do meio interno estéril (ambiente que não é seu por natureza) e invadem, assim, o organismo humano (2)(19).

É a conjugação do desequilíbrio entre os factores de virulência bacterianos (codificados no DNA cromossomal, plasmídeo, transposição ou DNA bacteriófago) e os mecanismos de defesa do hospedeiro que propicia a ocorrência do quadro infeccioso devido à multiplicação bacteriana (6).

A infecção bacteriana ocorre quando uma bactéria cresce e se multiplica num determinado hospedeiro (1)(6)(13)(19). Esta pressupõe que haja colonização ou invasão dos tecidos que, por norma são estéreis por parte das bactérias patogénicas (2)(19).

Esta relação envolve geralmente a penetração dos componentes celulares ou tecidulares do hospedeiro, a qual resulta numa resposta por parte deste, no sentido de eliminar os microrganismos ou proteger-se de futuras invasões ou reinfecções (13).

As infecções apresentam-se variáveis de acordo com a sua gravidade, localização e quantidade de microrganismos envolvidos (1). Em termos de gravidade, as infecções apresentam-se num espectro que dista desde inaparentes a fulminantes (6). Em termos de extensão (localização), estas podem classificar-se como infecções locais, focais (microrganismos de infecção localizada entram na corrente sanguínea ou sistema linfático disseminando-se por regiões específicas do corpo, onde se instalam) ou sistémicas (microrganismos invadem a corrente sanguínea - bacteriémia, no caso das bactérias - ou o sistema linfático) (19). Sendo que, após disseminação dos microrganismo, com especial ênfase para as bactérias, a partir do foco de infecção, ocorre uma inflamação tóxica denominada por sépsis (19). Em que

um exemplo desta é a septicémia, que se pauta pela multiplicação do microrganismo patogénico no sangue (19). A infecção pode ainda ser primária ou secundária (19). A infecção primária trata-se de uma infecção aguda que causa uma doença pela primeira vez, enquanto que a infecção secundária é causada por agente oportunista, após uma infecção primária ter debilitado o organismo do hospedeiro (19). Existe ainda a infecção subclínica ou inaparente, na qual não se manifesta doença (19).

O prognóstico da infecção depende de numerosos factores, entre os quais se destacam: estado de defesas (o mais importante de todos); porta de entrada; número de bactérias infecciosas) (2,3).

Genericamente, quando as bactérias colonizam o organismo é provável que se possa desenvolver infecção, mas não necessariamente uma doença infecciosa, pois uma grande parte das infecções bacterianas são inaparentes (1,2,3)(5)(13)(19). Ou seja a pessoa está infectada com o agente etiológico, mas não manifesta doença sintomática (19).

5.2. Doença Infecciosa

A doença infecciosa é um dos possíveis resultados de uma infecção (19).

A doença infecciosa define-se como uma qualquer alteração no estado de saúde do hospedeiro (por exemplo, lesões ou disfunções orgânicas) que se deve à presença de microrganismos ou dos seus produtos, que negligenciam o seu normal funcionamento (1)(13)(19). Sendo que esta pode ser evidenciada clinicamente de diversas formas, tais como: sintomatologia associada (por alteração das funções orgânicas) ou por sinais clínicos (19).

A flora microbiana humana, composta quase que exclusivamente por bactérias, apresenta o potencial para causar doenças infecciosas bacterianas (2).

Para que ocorra doença é necessário que as bactérias patogénicas ou as reacções inflamatórias decorrentes da sua presença sejam suficiente para lesar o hospedeiro (5).

5.3 Infecções Endógenas

Apesar da flora microbiana humana ser predominantemente benéfica para o ser humano, a verdade é que uma parte dela vive como parasita ou como agentes patogénicos (2).

Existe uma proporcionalidade directa entre a quantidade de microrganismos e a probabilidade de ocorrência de doença (1). Por isso, quando as defesas do hospedeiro (sistema imunitário) decaem consideravelmente, a flora microbiana endógena pode causar doenças (1). Estas são denominadas por infecções endógenas, visto que os microrganismos que a originam são parte integrante do ser humano (1,2).

As infecções endógenas etiologicamente bacterianas são maioritariamente consideradas infecções oportunistas, visto que ocorrem mediante debilidade ou decaimento das defesas do ser humano (2). Este tipo de situação ocorre mediante a existência de determinados factores predisponentes: doenças pré-existentes (doença reumática cardíaca, insuficiência cardíaca); leucemia; imunossupressão (imunoterapia - hormonas corticosteróides); doentes submetidos a tratamento oncológico (quimioterapia e radioterapia moderna); situações de lesão ou perfuração das membranas ou superfícies mucosas; malnutrição; terapêutica antimicrobiana entre outras situações de susceptibilidade (6)(13)(18).

Por exemplo, o uso desregrado de antibióticos predispõe os humanos para infecções oportunistas, para além das resistências que eventualmente decorrerão. (8). As referidas infecções oportunistas decorrem em função do impacto negativo que os antibióticos têm na ruptura da estabilidade da flora comensal com o possível desencadear da doença (8). Outro dos exemplos são os vários processos infecciosos (cáries dentárias, a doença periodontal, os abscessos, as secreções de odor fétido e as endocardites) que podem ser originados pela flora microbiana (18). Temos ainda como exemplo ilustrativo de infecções designadas por oportunistas causadas pela flora normal ou por bactérias transitórias, as doenças ao nível do trato respiratório (pneumonia), do tracto urogenital (infecções urogenitais) e do sistema circulatório (bacteriémia) causadas pelas bactérias *Serratia marcescens* que surgem no decurso uma deficiência imune (6).

Em termos clínicos, as infecções endógenas mostram-se relevantes no contexto do ambiente hospitalar, visto que constituem uma das principais e mais graves patologias dos doentes hospitalizados que apresentam menor resistência aos agentes agressores (1).

5.4. Patogenicidade

A patogenicidade bacteriana relaciona-se com a sua aptidão para originar doenças no hospedeiro (2)(5,6). E as bactérias que têm esta capacidade são denominadas por bactérias patogénicas (1,2).

Deste modo, é possível dividir as bactérias em dois grupos distintos: patogénicas primárias ou obrigatórias e patogénicas oportunistas (1,2)(18).

As bactérias patogénicas primárias são aquelas que demonstram uma capacidade acrescida para causar doença, na medida em que o contacto directo com o hospedeiro saudável é suficiente para produzir doença (1,2)(18).

As bactérias patogénicas oportunistas são aquelas que vivem como comensais ou parasitas, mas que geralmente não produzem doença, a menos que tenham oportunidade para o fazer (1,2)(18). Isto é, se existir algum compromisso ou debilidade das barreiras anatómicas, resistência dos tecidos ou imunidade do hospedeiro (1,2)(18,19). Temos o exemplo das bactérias *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* (Figura 11), *Haemophilus influenzae* que fazem parte da flora humana (2). Porém, também existe inserido neste grupo os agentes ambientais tal como a *Pseudomonas aeruginosa* (2).

Dentre os grupos de bactérias referidos, parte da flora endógena humana insere-se no das bactérias patogénicas oportunistas (1,2)(18,19).

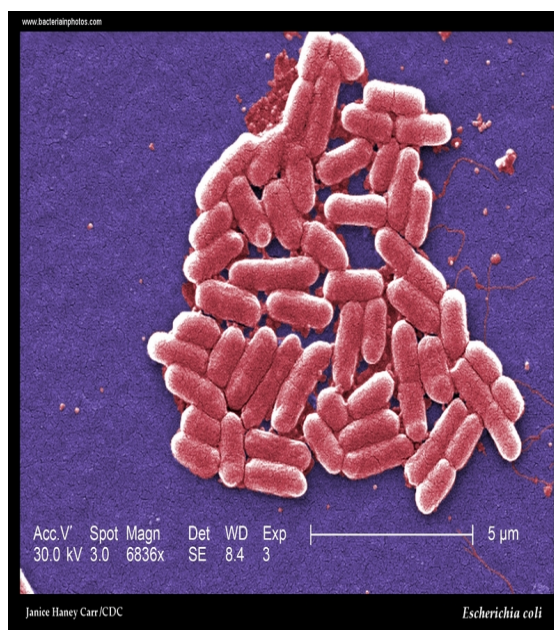


Figura 11. Colónias de bactérias *Escherichia coli* (46)

5.5. Patogénese

A patogénese denuncia o modo como se desenvolve uma doença (19). Este conceito engloba quer os mecanismos infecciosos quer os mecanismos que se relacionam com o desenvolvimento de doença (6). Este tipo de interacção pressupõe a capacidade do agente patogénico desenvolver estratégias eficazes

para que consiga transpor as defesas inatas ou adaptativas do hospedeiro, influenciado pela capacidade de sobrevivência e multiplicação bacterianas (6)(8).

Actualmente, muitos dos mecanismos de patogénese de doenças bacterianas permanecem uma incógnita, ao passo que outros já foram determinados à escala molecular (6).

O processo de patogénese das infecções bacterianas não pode ser dissociado da imunidade do hospedeiro visto que maioria das lesões tecidulares ocorrem na sequência da resposta imune do hospedeiro aos factores bacterianos e não propriamente ao agente patogénico (6). Os mediadores tóxicos que induzem este tipo de lesão tecidular são frequentemente libertados pelas células (linfócitos, macrófagos e neutrófilos polimorfonucleares) do hospedeiro presentes no local da infecção (6). Exemplo disto, é o da patogénese das patologias tais como a sépsis, tuberculose e leprose tuberculóide, na qual as lesões tecidulares ocorrem por libertação de factores tóxicos por parte dos linfócitos, macrófagos e dos neutrófilos polimorfonucleares presentes no local da infecção (6). Outra possível situação, mais extrema, poderá ocorrer quando a resposta do hospedeiro é de tal ordem intensa que os tecidos do hospedeiro são destruídos permitindo a proliferação de bactérias resistentes aos mecanismos de defesa (6).

5.6. Virulência

O nível de virulência (Figura 12) bacteriana prende-se com o grau ou intensidade da patogenicidade das bactérias (1,2). Esta é determinada com base em determinadas características da bactéria, nomeadamente:

- 1. Invasibilidade** - termo que se refere à aptidão para se disseminar pelos tecidos adjacentes (local) ou distantes (sistemicamente) (1);
- 2 . Infecciosidade** - capacidade para originar um foco de infecção (1);
- 3. Potencial patogénico** - grau de lesão causado pelo bactéria, toxigenicidade relacionada com toxinas (endotoxinas e exotoxinas) que lesam o hospedeiro e causam doença (1).

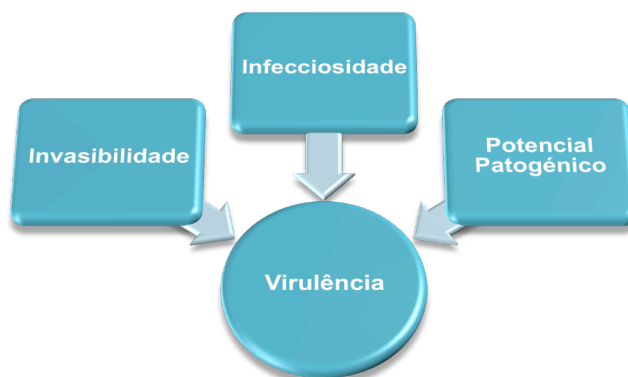


Figura 12. Factores que determinam a virulência bacteriana.

5.7. Grau de virulência

O grau de virulência, que permite comparar as diferentes bactérias, é directamente proporcional à capacidade de causar doença para além dos mecanismos de resistência apresentados pelo hospedeiro (6). Este depende de uma série de variantes:

- 1) Carga bacteriana (6);
- 2) Porta de entrada (6);
- 3) Mecanismos de defesa do hospedeiro (6);
- 4) Factores de virulência bacterianos (6).

A determinação deste parâmetro pode ser obtida através do número de bactérias inoculadas por uma determinada via de administração necessárias para causar lesões, doença ou a morte dos animais num período de tempo definido e que são fornecidas pelo cálculo do LD₅₀ (dose letal que afecta 50% da população de animais) e do ED₅₀ (dose efectiva que causa doença sintomática em 50% da população de animais) (6). Encontra-se descrito que existem factores de virulência próprios de determinadas estirpes bacteriana, temos o caso, por exemplo, de uma estirpe específica de *Escherichia coli* como agente produtor de endotoxinas que conduzem à doença diarreica (6).

5.8. Infecciosidade Bacteriana

Os processos infecciosos (Figura 13), por norma, incluem os seguintes passos: transmissão bacteriana para um hospedeiro adequado; adesão e/ou colonização deste; crescimento e multiplicação; interferência ou enfraquecimento do normal funcionamento das actividades fisiológicas do hospedeiro (1).

Estes passos são comuns à infecção e à patologia, muito embora a ocorrência de doença esteja dependente das defesas do hospedeiro (19).

a) Determinantes para a infecciosidade e invasibilidade

1º Manutenção de um local para viver no período pré e pós-infeccioso (1);

- Este ponto baseia-se no facto de que todas as bactérias patogénicas possuem, no mínimo, um reservatório (1). Sendo que este é parte integrante do ciclo de doença infecciosa (1). Temos como exemplo, os seres humanos terem como reservatório outros seres humanos. Contudo, estes reservatórios podem ser animais ou o próprio meio envolvente (1).

2º Transporte da bactéria patogénica para um hospedeiro (1);

- Esta é uma das características mais relevantes para que se desenvolva uma doença infecciosa (1). Sendo que, a entrada da bactéria patogénica pode ocorrer por contacto directo (hospedeiro com hospedeiro - tosse, espirros) ou de forma indirecta (1). Por exemplo, um hospedeiro infectado expele bactérias para o meio envolvente, deste modo, as partículas podem depositar-se numa qualquer superfície ou ressuspender-se no ar ou noutro meio e contagiar um novo hospedeiro (1). No entanto, existem também os vectores e os objectos podem contribuir para a disseminação da bactéria (1).

3º Adesão e colonização do hospedeiro (1);

- Após a bactéria patogénica ser transmitida ao hospedeiro, esta deverá estar apta a aderir e a fixar-se nas células ou tecidos de modo a reproduzir-se (colonização) (1). Para que ocorra colonização, as bactérias têm de aderir às superfícies do hospedeiro e para isso têm de possuir estruturas especializadas (com um elevado grau de especificidade para o tecido a colonizar) para este fim (1). Para além

disso, para que a colonização possa ser efectiva, estas têm de competir com a flora microbiana por nutrientes essenciais (1).

4º Evadir-se aos mecanismos de defesas do hospedeiro (1);

- A entrada nas células ou tecidos pode ser uma forma das bactérias sobreviverem ou multiplicarem-se num determinado hospedeiro (1).
- Após adesão ao epitélio, geralmente, as bactérias patogénicas penetram a membrana mucosa e o epitélio (1). Este processo pode ocorrer por produção de substâncias líticas que alteram os tecidos do hospedeiro por 3 mecanismos diferentes:

1) Ataque das substâncias e membranas ao nível do intestino (1);

2) Degradação: complexo proteína-carbohidrato (glicocálix) intercelular ou o presente à superfície das células (1).

3) Destruição superfície das células (1).

Contudo, as bactérias também podem penetrar de forma passiva a superfície epitelial por mecanismos que não dependem destas (por exemplo, lesões e queimaduras) (1).

- A partir do momento em que a bactéria transpõe a membrana mucosa, esta pode invadir os tecidos mais profundos e disseminar-se pelo organismo do hospedeiro (1). Sendo que, a disseminação pode ser conseguida por intermédio da produção de enzimas ou outros produtos específicos (1). Estes factores que permitem a disseminação bacteriana, designam-se por factores de virulência (1).
- Por outro lado, também existe a possibilidade das bactérias poderem invadir os capilares linfáticos, que envolvem as células epiteliais, e disseminarem-se para o sistema circulatório, tendo deste modo acesso a todos os órgãos do hospedeiro (1).

5º Crescer e multiplicar-se ou completar o seu ciclo de vida nas células ou no próprio hospedeiro (1);

- A capacidade de crescimento e reprodução das bactérias é tanto maior, quanto mais adequado às suas características for do meio que as envolve (pH, potencial redox, temperatura) (1).
- Para isso, algumas das bactérias invadem células específicas (intracelulares) e tornam-se metabolicamente dependentes destas (1).
- Enquanto que outras bactérias, podem executar este processo no plasma sanguíneo (extracelulares) (1).

- A presença da bactéria a nível sistémico, no sangue (bacteriémia), pode ser acompanhada das suas toxinas, o que indica a presença de septicémia (1).

b) Determinante para a toxigenicidade

6º Capacidade para lesar o hospedeiro (1);

- Este relaciona-se com a patogénese, isto é, com a capacidade das bactérias lesarem o hospedeiro (19).

7º Abandonar o hospedeiro e retornar ao ser reservatório ou infectar um novo hospedeiro (1);

- Este ponto é importante para que a bactéria possa deixar o hospedeiro e entrar num novo hospedeiro ou reservatório (1).
- A grande parte das bactérias abandona o hospedeiro de forma passiva (secreções - saliva, muco, lágrima ou outros produtos de origem biológica - fezes e urina) (1).
- Caso a bactéria não seja capaz de abandonar o hospedeiro, o ciclo da doença dar-se-á por terminado (1).

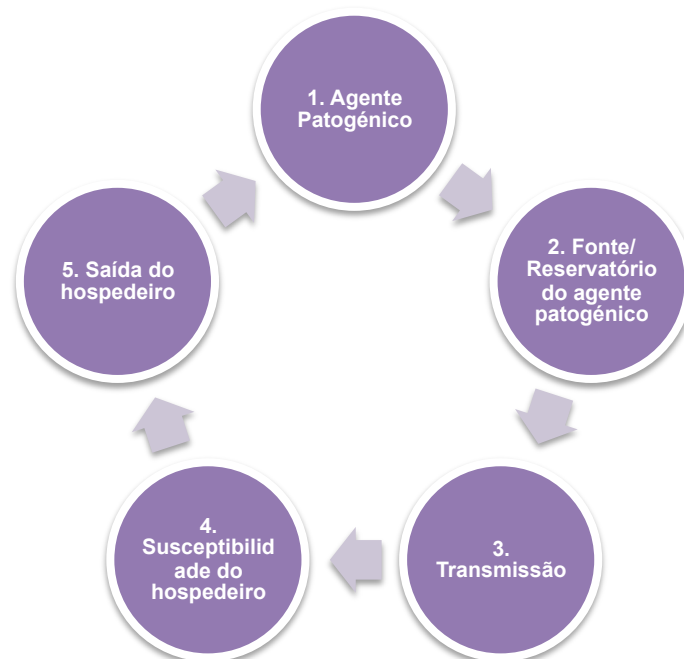


Figura 13. Ciclo da Doença Infecciosa, adaptado de (1).

5.9. Factores de Virulência

Os determinantes ou factores de virulência bacterianos referem-se às características genéticas, bioquímicas ou estruturais da bactéria que conduzem à produção de doença (2). São, deste modo, os factores de virulência que conferem às bactérias a capacidade de invadir, causar doenças e evadir-se das defesas do hospedeiro (6).

Os factores bacterianos supracitados incluem: **1)** Factores de adesão (presença de *pili*); **2)** Factores de invasão (receptores de superfície); **3)** Cápsula; **4)** Endotoxinas (lipopolissacáridos - LPS); **5)** Exotoxinas (citotoxinas, neurotoxinas, enterotoxinas); **6)** Sideróforos (factores associados à captação de ferro) (6).

Os factores de virulência categorizam-se em:

1) Factores de adesão e colonização (6)

O primeiro passo para a ocorrência de infecção é a adesão da bactéria ao epitélio da mucosa e a subsequente multiplicação (6). Porém, esta é influenciada pela: hidrofobicidade e carga de superfície; pelos ligandos bacterianos; e a interacção com os receptores das células do hospedeiro (5). Temos como factor de adesão às moléculas de superfície, o *pili* que medeia a adesão das bactérias às células (5,6).

2) Factores de invasão (6)

Este passo pode ser determinante para o processo infeccioso (5).

Os mecanismos de invasão prendem-se essencialmente com os componentes de superfície que permitem invadir as células eucariotas e penetrar nas superfícies mucosas (por exemplo, produtos de genes - antígenos (Ag) plasmídicos de invasão; internalina) (5). Sendo que, após o processo de invasão, as bactérias podem ser intracelulares obrigatórias, intracelulares facultativas ou extracelular consoante a sua relação com o hospedeiro (6).

3) Cápsulas e componentes de superfície (6)

As bactérias encapsuladas são as mais virulentas e as mais resistentes à fagocitose e à opsonização (6).

Por exemplo, as bactérias que causam bacteriémia também são menos sensíveis à morte pelo sistema complemento, pelo que apresentam a dita "resistência ao soro" (6). Esta resistência pode relacionar-se com os antígenos (Ag) capsulares e com os LPS (6). Também o facto das bactérias, ao terem uma capacidade de mutação dos seus Ag, mediante o aumento da especificidade da resposta imune, acabam por conseguir evadir-se a esta (6).

4) Endotoxinas (6)

Estas toxinas, usualmente, presentes na membrana externa das bactérias Gram negativo e libertadas aquando a lise bacteriana, produzem efeitos biológicos que poderão ser letais (6),

5) Exotoxinas (6)

Estas são toxinas proteicas segregadas pelas bactérias Gram positivo e Gram negativo viáveis, capazes de produzir uma toxicidade muito marcada (2).

6) Sideróforos (6)

Este é um factor de virulência importante produzido por bactérias, que as capacita para capturar o elemento ferro presente no hospedeiro (1)(6).

Uma fracção importante das bactérias patogénicas proliferam no meio extracelular, nos fluídos biológicos, e apesar de algumas delas não chegarem a invadir os tecidos, apresentam o potencial para aderir às superfícies mucosas e segregar toxinas proteicas potentes que estão na base da patologia (6). Existem bactérias consideradas não invasivas, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, que quando confrontadas com uma porta de entrada no organismo, rapidamente se disseminam (6).

Existem bactérias que invadem as células eucariotas por necessitarem destas para crescerem enquanto que outras não mostram essa dependência (6). Existem diversos factos que conduzem à teoria de que os microrganismos se encontram favorecidos relativamente às células eucariotas: a taxa de crescimento bacteriana é bastante superior à verificada nas células eucariotas; as bactérias usufruem do substrato e da biossíntese de forma mais variada; a população bacteriana possui uma elevada taxa de mutação e um tempo de geração relativamente curto que conduzem à sobrevivência das estirpes mais resistentes a toxinas do meio envolvente, entre outras (6).

Algumas das bactérias têm a faculdade de poderem invadir e multiplicar-se nas células eucariotas sem que sejam alvo de Ac (imunidade humoral) ou podem morrer no decurso de um processo de imunidade celular (6). No entanto, sabe-se que as bactérias possuem mecanismos que lhes permitem estarem protegidas das condições adversas proporcionadas pelos lisossomas contidos no meio intracelular (6). Podem-se dividir algumas das bactérias patogénicas de acordo com o tipo de interacção que estabelecem com as células eucariotas em: agentes patogénicos exclusivamente de crescimento intracelular; agentes patogénicos intracelulares facultativos; e agentes patogénicos extracelulares (6).

5.10. Defesas do Hospedeiro

Existem inúmeras particularidades físicas e químicas específicas do hospedeiro que o protegem, em concreto, contra infecções bacterianas (1)(6). O corpo humano está provido de barreiras físicas (pele e membranas mucosas do sistema gastrointestinal, respiratório e urogenital) que também podem, em certas ocasiões, constituir portas de entrada para microrganismos (6). Quer a pele quer as membranas mucosas, apresentam células epiteliais escamosas e células epiteliais mucosas, respectivamente, com uma taxa renovação celular rápida (36 a 48h); a pele apresenta-se como uma superfície, quase na sua totalidade, com um baixo teor em humidade, um pH ácido e uma temperatura inferior a 37°C (6). De modo análogo, as membranas mucosas estão cobertas por muco provido de lisozima, lactoferrina e lactoperoxidasas que têm uma função bacteriostática ou bactericida contra os antígenos (Ag) dos comensais que se opõem à colonização de microrganismos patogénicos (4)(6)(8). O intestino produz ao nível do epitélio α -defensinas e mucinas que previnem a transposição da barreira mucosa (8). Outro mecanismo bacteriostático aos quais as bactérias invasoras (com excepção para aquelas que

sintetizam sideróforos ou receptores específicos para o ferro) são sujeitas, é o da restrição em ferro livre nos tecidos e no sangue (6). As células fagocitárias (neutrófilos polimorfonucleares, monócitos, macrófagos e eosinófilos), identicamente presentes no sangue e nos tecidos, reconhecem substâncias externas tais como bactérias, que são posteriormente mortas, a não ser que estejam em número avantajado ou os seus factores de virulência permitam que sobrevivam mediante estas condições, por norma consideradas, adversas (6). Estas células imunitárias podem ser mortas ou servir como local de multiplicação bacteriana (macrófagos), estando, desta forma, as bactérias aptas para resistir aos mecanismos de defesa extracelulares (6). O processo inflamatório decorrente das infecções bacterianas, ocorre com particular destaque sob acção das células fagocitárias e dos linfócitos (6). É no decurso interacção das bactérias com macrófagos, linfócitos T e B, respostas de Ac específicos e/ou da imunidade celular que o hospedeiro fica protegidos contra eventuais reinfecções (6).

5.11. Susceptibilidade do Hospedeiro

A susceptibilidade a infecções bacterianas prende-se com o estado de saúde (fisiológico e imunológico) do hospedeiro bem como a virulência bacteriana subjacente (6). A resistência do hospedeiro a infecções é mantida pelo sistema imunitário íntegro assim como pelas linhas celulares que intervêm no processo de fagocitose (6). Um indivíduo poderá tornar-se susceptível a infecções mediante situações de trauma (lesões da pele e mucosas, especialmente situações graves de queimaduras e feridas cirúrgicas contaminadas), procedimentos invasivos (intubação traqueal e cateterização sanguínea e uretral) e no decurso de determinadas doenças (6). A Síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) é uma exemplo de susceptibilidade devido ao facto dos linfócitos T auxiliares CD4⁺ serem destruídos pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) é um exemplo de susceptibilidade (6). Outro exemplo, é o do envelhecimento que implica um comprometimento progressivo dos sistemas de defesa, específicos e não específicos (6). As crianças também demonstram alguma vulnerabilidade a determinados agentes patogénicos (*Streptococcus* B, por exemplo) visto que o seu sistema imunitário ainda não se encontra completamente desenvolvido, pelo que a sua acção protectora poderá não ser suficientemente resistente face aos antigénios (Ag) bacterianos (6). Também existem deficiências genéticas, no que diz respeito ao sistema do complemento ou das defesas celulares tais como a incapacidade dos

neutrófilos polimorfonucleares matarem as bactérias, que tornam os indivíduos mais predispostos para infecções (6). Além disso, os doentes que apresentam granulocitopenia na sequência de uma doença (cancro) ou terapêutica imunossupressora (quimioterapia direccionada para a doença oncológica ou para os transplantes de órgãos) (6). Os doentes com fibrose quística também podem mais facilmente desenvolver infecções (*Pseudomonas aeruginosa*) como resultado da disfunção da actividade ciliar e da remoção efectiva do muco (6). As obstruções urinárias também se mostram factores predisponentes para a ocorrência de infecções urinárias com a bactéria *Escherichia coli* (6).

Sabe-se que a primeira linha de defesa assenta nos mecanismos não específicos, de imunidade inata (factores antibacterianos extrínsecos - secreções mucosas, renovação celular rápida da pele e das mucosas; factores antibacterianos intrínsecos - *clearance* dos neutrófilos polimorfonucleares e dos macrófagos, privação de ferro livre no corpo humano essencial para o crescimento das bactérias que penetram as superfícies mucosas, o reconhecimento de bactérias invasoras dos tecidos por parte das células fagocíticas associado a um mecanismo de sinal complexo - interleucinas, eicosanóides e complemento - e a um processo inflamatório - células linfóides), enquanto que a imunidade específica (aumento da quantidade de Ac e de linfócitos T) está dependente do factor tempo e surge no decurso da invasão bacteriana (6). A população que carece de mais cuidados, no que diz respeito à maior susceptibilidade que apresentam, é a população pediátrica, geriátrica e a imunodeprimida (6).

Capítulo 6. Infecções Endógenas Graves - Exemplos De Doenças Sistémicas Associadas À Flora De Colonização Oral E Infecção Oral

A cavidade oral comporta uma vasta gama de microrganismos, sendo que alguns deles são exclusivos desta região anatómica (7)(47). É sabido que, esta pode constituir o foco de infecção sistémica e de outras doenças, sobretudo em doentes imunocomprometidos (7)(47).

A periodontite marginal e apical são infecções, nas quais predominam bactérias Gram negativo anaeróbias (7). Estas infecções encontram-se relacionadas com a flora microbiana oral, estando descritas aproximadamente 200 espécies envolvidas na primeira e um valor superior a 500 na segunda (7).

A proximidade anatómica da cavidade oral com a corrente sanguínea parece ser um factor preponderante para a existência de bacteriémia e a consequente disseminação sistémica dos vários constituintes bacterianos (Figura 14) (7). A disseminação oral de microrganismos é um processo no qual, após a invasão da corrente sanguínea, os microrganismos conseguem num período de tempo inferior a um minuto, atingir vários sistemas orgânicos (coração, pulmão e sistema vascular periférico) naturalmente estéreis (7).

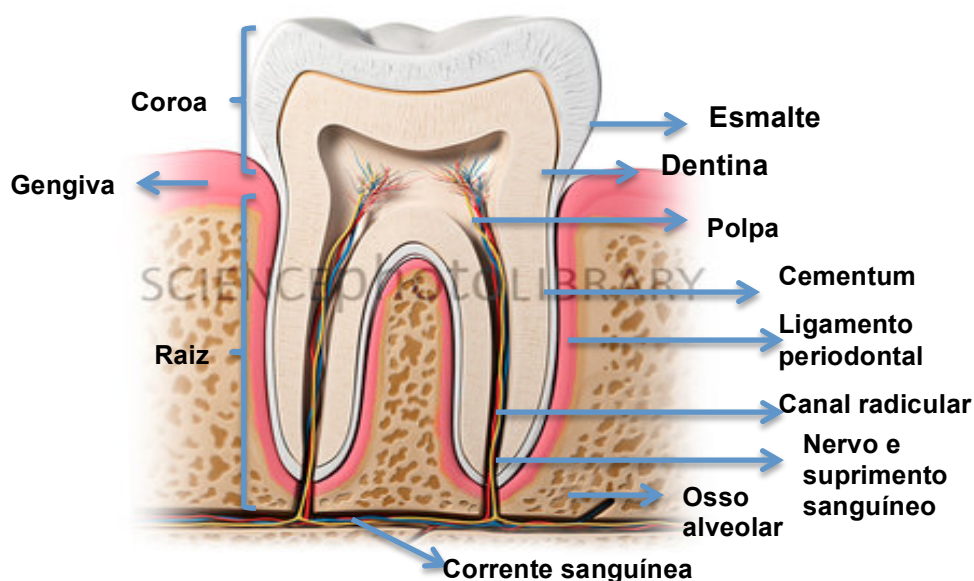


Figura 14. Anatomia do dente e a notória proximidade com a corrente sanguínea, adaptado de (48)

O ser humano possui uma série de mecanismos de defesa, ao nível da cavidade oral, contra a invasão de bactérias constituintes da placa bacteriana (Figura 15) (7). Estas incluem barreiras: físicas (epitélio); químicas (acção antimicrobiana das defensinas); eléctricas (diferença e potencial entre as células humanas e as do agente invasor); imunológicas (células produtoras de Ac); e fagocíticas (sistema reticuloendotelial) (7)(28). Em condições normais, estas defesas aliam-se no sentido de inibir ou eliminar as bactérias invasoras (7). No entanto, quando este equilíbrio é quebrado, os microrganismos podem difundir-se e causar infecções agudas e crónicas (7). Sendo que, as causas deste compromisso podem ser variadas, por exemplo: traumas; hipóxia; neutropénia; terapêutica imunossupressora (7).

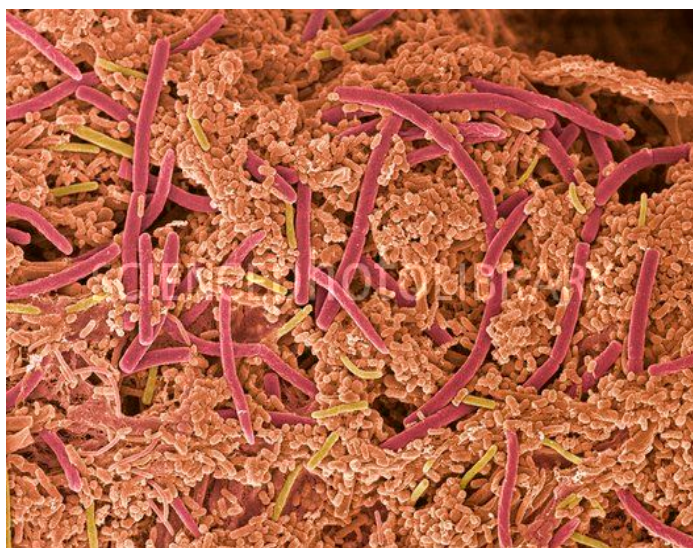


Figura 15. Placa dentária - bactérias (rosa e amarelo) envolvidas numa matriz de glicoproteína (cor laranja) (49).

Os cuidados dentários parecem ser determinantes para a disseminação bacteriana mais ou menos marcada (7). Um reflexo disto está no facto de, em indivíduos com bons cuidados de higiene e saúde oral, apenas uma pequena fracção das bactérias invadem a corrente sanguínea (7). Em oposição, quando a higiene oral é negligenciada, o número de bactérias colonizadoras dos dentes, em especial os supragengivais, aumenta consideravelmente (7). Esta carga bacteriana aumentada traduz-se eventualmente na disseminação de uma maior quantidade de bactérias para a corrente sanguínea (7). Este tipo de ocorrência conduz a um aumento quer da prevalência quer da magnitude da bacteriémia (7).

6.1. Infecções Orais e Doenças Sistémicas

Os três mecanismos subjacentes à interligação de infecções orais com doenças secundárias são: **1)** Infecção metastática (bacteriémia transitória); **2)** Lesão metastática (efeitos induzidos pela circulação de toxinas microbianas orais); **3)** Inflamação metastática (associada ao comprometimento imunológico induzido pelos microrganismos presentes na cavidade oral) (7).

1) Infecção Metastática

A infecção metastática, muito característica de infecções orais ou consequência de procedimentos dentários, ocorre quando os microrganismos conseguem invadir a corrente sanguínea (bacteriémia) e são eliminados por intermédio do sistema reticuloendotelial poucos minutos após a sua entrada em circulação (7). Esta bacteriémia é transitória e geralmente assintomática ou pouco pronunciada (por exemplo, ocorrência de febre) (7). Contudo, se os microrganismos encontrarem um nicho favorável, podem permanecer nele de forma latente e posteriormente multiplicar-se (7).

2) Lesão metastática

A lesão metastática está relacionada com a produção de factores de virulência bacteriana por parte das bactérias Gram positivo e negativo tais como as exotoxinas (como por exemplo, as proteínas difusíveis - enzimas citolíticas e toxinas diméricas), endotoxinas (parte da membrana externa que é libertada após a morte celular bacteriana) (7). As exotoxinas são, por um lado, consideradas dos venenos mais potentes enquanto que as endotoxinas são lipopolissacáridos que potenciam a quantidade de manifestações patológicas (7).

3) Inflamação Metastática

A inflamação metastática é relacionável com o facto dos Ag solúveis poderem invadir a corrente sanguínea e que ao reagirem com os Ac circulantes do hospedeiro, formam um complexo macromolecular (7). É este imunocomplexo que pode ocasionar o aumento das reacções inflamatórias agudas e crónicas nos locais onde se depositam (7).

A doença periodontal constitui uma das infecções orais mais prevalente (7). Esta patologia engloba estados indutores de inflamação e destruição dos pontos de inserção do dente, tais como a gengiva e o ligamento periodontal (Figura 16) (7).

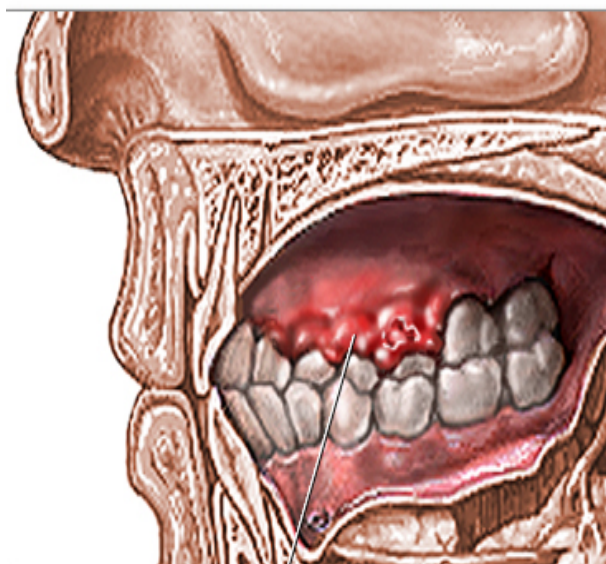


Figura 16. Doença Periodontal (Regressão das gengivas e perda dentária) (50).

6.1.1. Doença periodontal como factor predisponente

A doença periodontal engloba as patológicas caracterizadas por inflamação e destruição progressiva dos tecidos periodontais que suportam os dentes (47)(51).

Do ponto de vista etiológico, a doença periodontal é originada por bactérias que se encontram na placa bacteriana (7). Dentre as quais é possível mencionar as espécies Gram negativo de *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Bacteroides forsythus* (7). As quais estão associadas à periodontite (7).

As lesões de periodontite manifestam-se inicialmente por inflamação gengival assim como por destruição do ligamento periodontal e do osso alveolar (7). Esta situação conduz assim à perda óssea e regressão do epitélio de junção com a subsequente formação de bolsas periodontais (7).

6.2. Susceptibilidade do ser humano

A susceptibilidade do ser humano para o desenvolvimento da doença sistémica parece ser influenciada pela periodontite de três formas possíveis: **1)** factores de

risco concomitantes; **2)** biofilmes subgengivais (como reservatório de bactérias Gram negativo; **3)** Periodonto como reservatório de mediadores de inflamação (7).

1) Factores de Risco Concomitantes

A partilha de factores de risco refere-se com a relação proporcionalmente directa entre o risco de periodontite e o risco de doença sistémica (7). Temos entre os factores de risco comuns: tabagismo, stresse, envelhecimento, etnia e género masculino (apresenta factor de risco aumentado) (7).

2) Biofilme Gengival

O biofilme refere-se à capacidade que uma bactéria tem para se crescer e proliferar quer por via independente quer em agregados bacterianos (52). O biofilme subgengival comporta uma carga bacteriana considerável e que renova continuamente os reservatórios de lipopolissacáridos (LPS) (7). enquanto que outras bactérias Gram negativo têm acesso facilitado aos tecidos periodontais assim como à corrente sanguínea (7). Esta entrada na corrente sanguínea quer de bactérias Gram negativo quer de LPS induzem respostas vasculares bastantes marcadas, tais como a infiltração de células inflamatórias nas paredes vasculares, proliferação músculo vascular liso, degeneração das gorduras vasculares e coagulação intravascular (7). Os LPS têm uma função de regular a expressão das moléculas de adesão às células epiteliais bem como a secreção de interleucina 1 (IL-1), factor de necrose tumoral α (TNF- α) e tromboxano (TX) (7). Sendo que deste processo resulta a agregação e adesão plaquetária, bem como a deposição de colesterol e ésteres de colesterol (7).

3) Reservatório (Periodonto) de mediadores de Inflamação

Por fim, a periodontite está relacionada com elevadas concentrações de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-1 β), interferão γ (INF- γ) e prostaglandinas E2 (PGE₂) que se encontram depositados no periodonto podem entrar em circulação e induzir efeitos sistémicos: IL -1 β promove a coagulação e trombose bem como retarda a

fibrinólise; enquanto que a IL-1, o TNF- α e o tromboxano induzem a agregação e adesão plaquetária e a deposição de colesterol (7).

6.3. Endocardite infecciosa

A endocardite infecciosa caracteriza-se por ser uma infecção bacteriana sistémica grave ao nível das válvulas ou do endotélio cardíaco, que pode ser fatal (7). Esta infecção ocorre mediante o alojamento da bactéria em circulação nas válvulas cardíacas anómalas ou no tecido cardíaco lesado (7).

Esta patologia pode ocorrer em qualquer indivíduo, embora se verifique que os indivíduos com patologia cardíaca pré-existente possuem um risco acrescido para desenvolver endocardite quando ocorre bacteriémia (7). Esta também tem sido associada quer a patologias quer a tratamentos dentários (7).

Estudos apontam para que mais de 80% de todas as endocardites infecciosas estejam associadas com as bactérias que constituem a flora endógena do hospedeiro, e revelam que esta pode envolver dois tipos de bacteriémia, a imediata ou a tardia (7). A primeira pode permanecer na endotélio das válvulas cardíacas e promover o espessamento destas durante vários anos, e posteriormente favorecer a adesão e colonização bacterianas; enquanto que a bacteriémia tardia pode estender-se de dias a semanas e resulta numa infecção fulminante como consequência da adesão e colonização bacteriana (7).

6.4. Aterosclerose

A aterosclerose é definida como uma doença progressiva que envolve a deposição de uma placa de gordura, colesterol, cálcio (Ca^{2+}) e de outras substâncias presentes no sangue no interior das artérias e que dificulta a passagem do sangue (Figura 17) (53,54). Esta pode ocorrer em qualquer artéria do organismo humano (54).



Figura 17. Ateroma depositado na artéria com evidente estreitamento da mesma (53).

Esta patologia pode incorrer em complicações graves, tais como o ataque cardíaco ou até mesmo a morte (54). Quando a deposição de placa é avançada (Figura 18) ocorre uma lesão denominada por ateroma que está associado à propensão a ocorrência de trombose, doença cardíaca e enfarte do miocárdio (7).



Figura 18 - Artéria com deposições de ateroma que as estreitam notoriamente (55).

Discussão e Conclusões

A presente dissertação incluiu a revisão de possíveis interações biológicas (simbiose) entre a flora endógena e o ser humano, sendo de salientar que estas se podem assumir, preferencialmente, como benéficas (mutualismo ou comensalismo) ou nocivas (como agentes patogénicos) para o ser humano.

A flora microbiana humana, predominantemente bacteriana, foi ainda caracterizada de acordo com a sua evolução, localização e funções. Tendo-se verificado que esta se encontrava distribuída de forma diversificada por todo o organismo (pele e mucosas) e que era variável ao longo da vida de acordo com uma série de factores intrínsecos (pH, temperatura, oscilações hormonais, entre outras) e extrínsecos (o clima, altitude, dieta alimentar), aos quais o organismo humano se encontra sujeito.

Em termos anatómicos, também se descreveu sumariamente os vários elementos microbianos potencialmente presentes na pele e mucosas, em que se constatou que a flora mais abundante reside ao nível do cólon, bem como, em termos imunológicos, o intestino reflecte um dos maiores pontos de intersecção entre o sistema imunitário e o ambiente externo.

Uma das funções com importância clínica da flora comensal humana, prende-se com a sua acção enquanto agente potencialmente patogénico ou oportunista, mediante condições de vulnerabilidade imunitária, das quais decorrem infecções denominadas por infecções endógenas. Com base nisto e pelo facto da flora endógena ser quase que exclusivamente bacteriana, fez-se uma abordagem genérica da patogénese bacteriana referindo-se os diversos pontos comuns imprescindíveis à ocorrência de um qualquer processo infeccioso, sendo eles: existência de um reservatório do agente patogénico; transmissão do agente patogénico ao hospedeiro; adesão e colonização do agente patogénico nas células ou tecidos do hospedeiro; a capacidade de evasão aos mecanismos de defesa do hospedeiro; o crescimento e multiplicação no organismo do hospedeiro; a capacidade de lesar o hospedeiro; e a capacidade de abandonar o hospedeiro. Sendo que este ocorre mediante a quebra da estabilidade entre a virulência bacteriana e as defesas imunitárias. E é essencialmente o estado de defesas do hospedeiro, seguindo-se a carga bacteriana e a porta de entrada que ditam o desfecho do processo infeccioso. A virulência bacteriana, por seu turno, determina o quão invasiva, infecciosa ou patogénica uma bactéria é, e está directamente relacionada com a capacidade desta em originar doenças. Os factores de virulência são inúmeros (adesão e colonização, invasão, cápsulas e componentes de

superfície, endotoxinas, exotoxinas e sideróforos. Sendo que, destes se destacam as endotoxinas e as exotoxinas como aquelas que apresentam uma toxicidade mais marcada. Por fim, descreveu-se a influência da flora endógena que se encontra marcadamente associada com as doenças periodontais, as quais mediante processos de metástase (infecciosa, lesiva ou inflamatória) podem ocasionar doenças sistémicas de cariz infeccioso (endocardite infecciosa) e não infeccioso (aterosclerose).

Em tom de conclusão, este trabalho permitiu a expansão dos horizontes, o recurso a conteúdo científico de interesse, o qual se demonstrou vasto, dadas as inúmeras investigações nesta área (variando entre estudos que têm por base a genética - conceito de microbioma - e as suas implicações em descobertas importantes - doenças inflamatórias intestinais como a Doença de Crohn - até à consequência que os mais diversos factores podem exercer nesta e que esta pode exercer no humano - probióticos, por exemplo). A flora endógena merece ser observada sob qualquer perspectiva pois o potencial para ser vantajosa é imenso e a sua relação enquanto causa de infecções endógenas é essencial para entender que esta pode ser tão benéfica quanto danosa. Também parece ser relevante mencionar que muitas vezes podemos evitar que infecções endógenas ocorram com recursos a medidas de higiene ou, em casos particulares, quando existem factores de risco acrescidos, por meio de profilaxia antibiótica.

Esta relação complexa e ainda não completamente compreendida entre flora comensal e o seu hospedeiro humano leva-nos a questionar se terão estes microrganismos algum papel na patogénese de patologias autoimunes, cujos mecanismos bioquímicos e imunológicos são também eles ainda mal compreendidos.

Referências Bibliográficas

- (1) Prescott, L. M., Harley, J. P. & Klein, D.A. (2005). *Microbiology*. (6th ed., pp. 578-777). New York: McGraw Hill.
- (2) Todar, K. (2009). *Todar's Online Textbook of Bacteriology*. (Chapter 2) Retirado: Novembro, 1, 2013, de http://textbookofbacteriology.net/kt_toc.html.
- (3) Rusu, G. G., Mihalache, M., Rusu, D. & Mihalache, C. (2010). The Modifications of the Bacterial Human Endogenous Flora During Hospitalisation. *Acta Medica Transilvanica*, 2(4), 305-307.
- (4) Tlaskalová-Hogenová, H., Štěpánková R., Hudcovic T., Tucková L., Cukrowska B., Lodinová-Žádníková R., et al. (2004). Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunology Letters*, 93, 97-108.
- (5) Brooks, G. F., Carroll, K. C., Butel, J. S., Morse, S. A., Mietzner, T. A.. *Jawetz, Melnick, Adelberg's Medical Microbiology* (2010). (25th ed., pp.236-263). Atlanta: McGraw Hill Lange.
- (6) Peterson J. W. (1996). *Bacterial Pathogenesis*. In: Baron S, editor. Medical Microbiology. (4th ed., Chapter 7). Retirado: Outubro, 15, 2013, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8526/>
- (7) Li, X., Kolltveit, K. M., Tronstad, L., & Olsen, I. (2000). Systemic Diseases Caused by Oral Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 13(4), 547–558.
- (8) Hooper, L. V., & Gordon, J. I. (2001) Commensal Host-Bacterial Relationships in the Gut. *Science*, 292, 1115-1118.
- (9) Kim, B., Jeon, Y., & Chun, J. (2013) Current Status and Future Promise of the Human Microbiome. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 16(2), 71-79.
- (10) Eloje-Fadros, E. A., & Rasko, D. A. (2013). The Human Microbiome: From Symbiosis to Pathogenesis. *The Annual Review of Medicine*, 64, 145–63.
- (11) Wang, K., & Karin, M. (2013). Common flora and intestine : A carcinogenic marriage. *Cellular Logistics*, 3(1), e24975-1 - e24975-4.
- (12) Pigneur, B., & Ruemmele, F. M. (2013). Probiotics in the Prevention and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases in Children. *World Review of Nutrition and Dietetics*, 107, pp 72–78.
- (13) Host-parasite Interactions: Normal Microbial Flora. Acedido em 10 de Dezembro de 2013 em <http://www.channing.harvard.edu/1b.htm>.
- (14) Sommer, F., & Bäckhed, F. (2013, 25 Fevereiro). The gut microbiota — masters

- of host development and physiology. *Nature Reviews Microbiology*, 1-12.
- (15) Bakhtiar, S. M., LeBlanc, J. G., Salvucci, E., Ali, A., Martin, R., Langella, P., et al. (2013). Implications of the human microbiome in Inflammatory Bowel Diseases. *Federation of European Microbiological Societies Microbiology Letters*, 342(1), 10-17.
- (16) Larsen, B., & Monif, G. R. G. (2001). Understanding the Bacterial Flora of the Female Genital Tract. *Clinical Infectious Diseases*, 32, e69–77.
- (17) Manual Merck, Biblioteca Médica Online. *Biologia das Doenças Infecciosas*. (sec. 17, cap. 171). Retirado: Dezembro, 6, 2013, de <http://www.manualmerck.net/?id=197&cn=843>.
- (18) Davis C.P. (1996). *Normal Flora*. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. (4th ed., Chapter 6). Retirado: Outubro, 15, 2013 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7617/>
- (19) Tortora, G. J., Funke, B. R., & Case, C. L. (2010). *Microbiology, An Introduction*. (10th ed., pp. 399-743). United States of America: Pearson Benjamin Cummings.
- (20) Rath, H. C. (2003). The role of endogenous bacterial flora: bystander or the necessary prerequisite?. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 15, 615-620.
- (21) Bryan, C. (2011). *Clinical Infectious Disease*. (Chapter 1). Retirado: Dezembro, 10, 2013, de <http://pathmicro.med.sc.edu/infectious%20disease/infectious%20disease%20introduction.htm>
- (22) Guarner, F., & Malagelada, J. (2003). Gut flora in health and disease. *Lancet*, 361, 512–19.
- (23) Grusell, E. N., Dahlén, G., Ruth, M., Ny, L., Quiding-Järbrink, M., Bergquist, H., et al. (2012). Bacterial flora of the human oral cavity, and the upper and lower esophagus. *Diseases of the Esophagus*, 26, 84–90.
- (24) Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., et al. (2005). Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*, 308(5728), 1635–1638.
- (25) Imagem retirada do site: http://www.ciriscience.org/ph_140-Streptococcus_viridans_Copyright_Dennis_Kunkel_Microscopy, consultado a 20-12-2013.
- (26) Beninati, C., Oggioni, M. R., Boccanera, M., Spinosa, M. R., Maggi, T., Conti, S., et al. (2000) Therapy of mucosal candidiasis by expression of an anti-idiotypic in human commensal bacteria. *Nature Biotechnology*, 18, 1060-1064.

- (27) Genc, MR., & Onderdonk, A. (2011). Endogenous bacterial flora in pregnant women and the influence of maternal genetic variation. *BJOG*, 118, 154–163.
- (28) Arosa, F. A., Cardoso, E. M. & Pacheco, F. C. (2007). *Fundamentos de Imunologia*. (1ª ed., pp. 35-62) Porto: Lidel.
- (29) Imagem retirada do site: <http://www.sciencephoto.com/media/297165/enlarge>, consultado a 22-12-2013.
- (30) Howarth, G. S., & Wang, H. (2013). Role of Endogenous Microbiota, Probiotics and Their Biological Products in Human Health. *Nutrients*, 5, 58-81.
- (31) Imagem retirada do site: <http://www.sciencephoto.com/media/12993/view>, consultado a 22-12-2013.
- (32) Imagem retirada do site: <http://www.sciencephoto.com/media/83891/view>, consultado a 22-12-2013.
- (33) Da Re, S., Valle, J., Charbonnel, N., Beloin, C., Latour-Lambert, P., Faure, P., et al. (2013) Identification of Commensal *Escherichia coli* Genes Involved in Biofilm Resistance to Pathogen Colonization. *PLoS ONE*, 8(5), e61628.
- (34) Alonso, V. R., & Guarner, F. (2013). Linking the gut microbiota to human health *British Journal of Nutrition*, 109, S21–S26.
- (35) Bernardo, D. (2013). Human intestinal dendritic cells as controllers of mucosal immunity. *REVISTA ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS*, 105(5), 279-290.
- (36) Imagem retirada do site: <http://www.sciencephoto.com/media/11626/view>, consultado a 22-12-2013.
- (37) Rogers, D.F. (1994). Airway goblet cells: responsive and adaptable front-line defenders. *European Respiratory Journal*, 7, 1690–1706.
- (38) Imagem retirada do site: <http://www.sciencephoto.com/media/12815/enlarge>, consultado a 22-12-2013.
- (39) Eade, C. R., Cole, A. L., Diaz, C., Rohan, L. C., Parniak, M. A., Marx, P., et al. (2013). The Anti-HIV Microbicide Candidate RC-101 Inhibits Pathogenic Vaginal Bacteria Without Harming Endogenous Flora or Mucosa. *American Journal of Reproductive Immunology*, 69, 150–158.
- (40) Witkin, S. S., Linhares, I. M. & Giraldo, P. (2007). Bacterial flora of the female genital tract: function and immune regulation. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 21(3), 347-354.
- (41) Imagem retirada do site: <http://www.sciencephoto.com/media/294541/enlarge>, consultado a 22-12-2013.
- (42) Lamont, R. F., Sobel, J. D., Akins, R. A., Hassan, S. S., Chaiworapongsa, T.,

- Kusanovic, J. P., et al. (2011). The vaginal microbiome: New information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG*, 118(5), 533-549.
- (43) Reid, G., & Bruce, A. W. (2001). *Could Probiotics Be an Option for Treating and Preventing Urogenital Infections?*, 3(4). Acedido em 10 de Dezembro de 2013, em http://www.medscape.com/viewarticle/408951_6
- (44) Imagem retirada do site: <http://www.sciencephoto.com/media/150238/view>, consultado a 23-12-2013.
- (45) Imagem retirada do site: <http://www.sciencephoto.com/media/10792/view>, consultado a 23-12-2013.
- (46) Imagem retirada do site: <http://www.bacteriainphotos.com/Escherichia%20coli%20electron%20microscopy.html>, consultado a 23-12-2013.
- (47) Arquivos do Instituto Nacional de Saúde, (1997). *As doenças da cavidade oral nos jovens portugueses: estudo epidemiológico* (Vol. 23, 5-15) Lisboa: Instituto Nacional de Saúde.
- (48) Imagem adaptada do site: <http://www.sciencephoto.com/media/541202/view>, consultado a 23-12-2013.
- (49) Imagem retirada do site: <http://www.sciencephoto.com/media/200712/enlarge>, consultado a 23-12-2013.
- (50) Imagem retirada do site: <http://pennstatehershey.adam.com/content.aspx?productid=10&pid=10&gid=000024>, consultado a 23-12-2013.
- (51) World Health Organization (WHO) (2012). *Oral health*, 318. Acedido em 23 de Dezembro de 2013, em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/en/>
- (52) Bjarnsholt, T., Alhede, M., Alhede, M., Eickhardt-Sørensen, S. R., Moser, C., Kuhl, M., et al. (2013). The *in vivo* biofilm. Article *in press*, *Trends in Microbiology*.
- (53) Imagem retirada do site: <http://www.sciencephoto.com/media/506951/enlarge>, consultado a 23-12-2013.
- (54) National Heart, Lung, and Blood Institute (NIH) (2011). *What is Atherosclerosis?*. Acedido em 23 de Dezembro de 2013, em <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/atherosclerosis/>
- (55) Imagem retirada do site: <http://www.sciencephoto.com/media/430181/view>, consultado a 23-12-2013.

Glossário

Anticorpos ou Imunoglobulinas: São proteínas segregadas pelos linfócitos B diferenciados (plasmócitos) que circulam na corrente sanguínea e nos fluidos tecidulares à procura de moléculas específicas indutoras destes mesmos anticorpos (antígenos). E estes ao se ligarem aos antígenos desencadeiam uma série de respostas imunológicas com vista a destruir o agente transportador desse antígeno.

Antígeno: É uma molécula que se liga especificamente ao anticorpo. No entanto, nem os antígenos podem induzir (imunogénios) ou não induzir (haptenos) a produção de anticorpos. Sendo possível incluir ainda nestes, as moléculas que são especificamente reconhecidas pelos anticorpos e pelos linfócitos específicos.

Apoptose: É um tipo de morte celular auto-programada que não está relacionada com processos inflamatórios. Trata-se deste modo, de um processo activo, definido e regulado.

Citocinas: São proteínas que medeiam a comunicação intercelular. Estas podem dividir-se em quimiocinas (propriedades quimiotáticas) e em interleucinas. Estas podem actuar na célula que a segrega (acção autócrina), nas células adjacentes (acção parácrina) ou nas células distantes (acção endócrina). Cada uma das citocinas pode ainda ter acções distintas (pleiotropia), e assumirem funções idênticas entre si (redundância).

Defensinas: São pequenas proteínas catiónicas (pródigas em arginina) que são activas contra as bactérias Gram positivo e Gram negativo, bem como a fungos, parasitas e a alguns vírus sem invólucro.

Fagocitose: É um dos mecanismos mais relevantes no que diz respeito à imunidade inata, em que o material particulado (como bactérias) é ingerido pelas células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos, monócitos) e destruído ou neutralizado. A fagocitose pode ser mediada por receptores que se ligam directamente aos agentes patogénicos ou por opsoninas.

Interleucinas: São citocinas produzidas por um leucócito e que actua noutro leucócito.

IL-1 (IL- α e IL- β): Citocinas, produzidas maioritariamente por macrófagos activos, relativas à imunidade inata que intervêm: libertação de prostaglandinas; resposta de fase aguda do fígado; febre; sono; Aumento da produção de neutrófilos. Estas desencadeiam efeitos inflamatórios.

INF- γ : É uma citocina (glicoproteica) que estimula o sistema imunitário a fazer face à doença, em resposta a agentes patogénicos. Este regula as respostas imunológicas e os processos inflamatórios.

Lactoferrina: É uma proteína que compete com as bactérias para a fixação de ferro, por desvio deste que se denota essencial à multiplicação bacteriana.

Lactoperoxidase: Comummente presente na saliva e no leite. Estas enzimas fazem parte do sistema imunitário, catalisam a oxidação de peróxido de hidrogénio, ajudando a prevenir a colonização bacteriana em diversas porções anatómicas.

Lipopolissacáridos: Componente da membrana externa da parede celular das bactérias Gram negativo. Estes podem ser reconhecidos pelos receptores das células de imunidade inata,

Lisozima: Presente no soro, saliva, lágrimas, secreções nasais e outros fluídos corporais. Esta hidrolisa a camada mucopéptica da parede celular de uma grande parte das bactérias, tornando-as predisposta à lise osmótica. Apresenta ainda uma acção complementar à da acção lítica do complemento.

Opsonização: É um processo que visa facilitar a fagocitose, na qual esta é medida pelas opsoninas

PGE₂: É um eicosanóide envolvido nas funções neuronais, metabólicas e imunitárias.

TNF- α : É uma citocina interveniente na: libertação de prostaglandinas; na activação de macrófagos; activação de neutrófilos e a sua adesão ao endotélio; resposta de fase aguda do fígado; febre; sinergismo com IL-12, de modo a que os linfócitos NK produzam INF- γ .

Tolerância Imunitária: Esta é uma das maiores funções desempenhadas pelo Sistema Imunitário, que se baseia na distinção dos antígenos "self" e "non self". E mediante isto não se verifica resposta da parte do Sistema Imunitário àqueles antígenos que são considerados "self" por mecanismos imunológicos de selecção e inactivação (anergia), ao nível dos órgãos linfáticos centrais e periféricos.